

**Einwirkungen von Metallionen auf Säure-amide und -imide
und die der Desaminierung zugrunde liegenden Reaktions-
mechanismen unter Mitberücksichtigung von Ringöffnungs-
und Ringschluß-Reaktionen**

Harald Münstermann

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einwirkungen von Metallionen auf Säure-amide und -imide
und die der Desaminierung zugrunde liegenden Reaktions-
mechanismen unter Mitberücksichtigung von Ringöffnungs-
und Ringschluß-Reaktionen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Harald Münstermann

aus

Gladbeck

1961



Berichterstatter: Prof. Dr. E. Ba mann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 7. 1961

Meinen lieben Eltern

Meinen lieben Eltern

Diese Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München unter der Leitung seines Direktors, Herrn Professor Dr. E. Bamann, in den Jahren 1958 - 1961 durchgeführt. Die wissenschaftliche Förderung und Fürsorge meines akademischen Lehrers ermöglichten mir wichtige Zielsetzungen der Forschung, besonders der Katalytik, kennen zu lernen. Hierfür, sowie für sein menschliches Verständnis, sein stetes Wohlwollen und seine Hilfsbereitschaft bedanke ich mich aus tiefem Herzen.

Auch danke ich Herrn Privatdozenten Dr. H. Trapmann, der mir mit freundschaftlichem und wissenschaftlichem Rat zur Seite stand.

In meinen Dank seien alle akademischen Lehrer eingeschlossen, deren Unterricht mir Förderung und Anregung war.

Inhaltsübersicht

	Seite
A. Einleitung	1
B. Spezieller Teil	2
I. Katalytische Spaltung von Säureamiden	2
1) Der Einfluß von Metallionen auf die C-N-Bin- dungen der Amide zweibasischer Säuren.....	2
2) Stabilität der Amide einbasischer Säuren ohne chelatbildende Gruppen bei Gegenwart von Me- tallionen	10
3) Die Zerlegung von Aminosäureamiden durch Me- tallionen	14
4) Die katalytische Desaminierung der Chlorde- rivats des Acetamids	18
5) Die Stabilität der C-N-Bindung in Substraten mit zur Chelatbildung geeigneten Oxygruppen bei Gegenwart von Metallionen	22
II. Eingehendere Untersuchungen am Beispiel des Sa- licylsäureamids und seiner Derivate	31
1) Die Wasserstoffionenkonzentration als ein we- sentlicher Faktor für die Lösung der C-N-Bin- dung	31
2) Vergleich der katalytischen Wirkung verschie- dener Metallionen bei der Lösung der C-N-Bin- dung im Salicylsäureamid	35
3) Einfluß der Katalysatorkonzentration auf die Spaltung des Salicylsäureamids	39
4) Die Spaltung von Derivaten des Salicylsäure- amids bei Gegenwart von Metallionen	40
5) Beobachtungen über eine Hemmung durch Lanthan- Ionen bei der katalytischen Spaltung des Sa- licylsäureamids in Anwesenheit von katalytisch wirksamen Metallionen	44

III. Katalytische Wirkungen von Metallionen bei Ring- öffnungs- und Ringschluß-Reaktionen	46
1) Katalytische Spaltung der Säureimidbindung ...	46
2) Die Lactamisierung der Glutaminsäure bei Ge- genwart von Metallionen	47
C. Theoretischer Teil	53
D. Zur Methodik	61
I. Metallsalze	61
II. Substrate	62
III. Angaben zu den Versuchsansätzen	64
IV. Chromatographische Methoden für die qualitati- ven Untersuchungen	64
V. Die papierchromatographische Trennung der Sali- cylsäure von Salicylamiden und quantitative Be- stimmung	67
E. Zusammenfassung	69
F. Literaturverzeichnis	72

A. Einleitung

Die Metallionenkatalyse ist bisher an Substraten verschiedener chemischer Bindungsformen untersucht. Am längsten weiß man, daß die Zerlegung der C-O-P-Bindung in Phosphorsäureestern sowie der P-O-P-Bindung in Polyphosphorsäuren und Pyrophosphorsäureestern unter dem Einfluß der Ionen seltener Erdmetalle beschleunigt wird (10, 55a).

In neuerer Zeit sind Ergebnisse bekannt geworden, nach denen auch die Spaltung der N-P-Bindung in Phosphoamiden, der C-C-Bindung und insbesondere der C-N-Bindung in Peptiden durch bestimmte Metallionen katalysiert wird (10, 17, 21).

Unter den C-N-Bindungen ist nicht allein die Peptidbindung von großer chemischer und biologischer Bedeutung. Man muß auch an jene in den Säureamiden und verwandten Verbindungen denken.

Die Erwartung, gerade bei diesen Substraten und mit ihrer Hilfe einen erweiternden Einblick in die der Metallionenkatalyse zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen zu erhalten, hat sich erfüllt.

B. Spezieller Teil

I. Katalytische Spaltung von Säureamiden

1) Der Einfluß von Metallionen auf die C-N-Bindungen der Amide zweibasischer Säuren

Eine Anzahl von Dicarbonsäureamiden unterliegt im schwach alkalischen Milieu dem katalytischen Einfluß bestimmter Metallionen. Diese desaminatische Wirkung finden wir bei den Ionen des Lanthans, des 3- und 4-wertigen Cers, sowie denen des Zirkoniums und des Thoriums.

Die Malonsäureamide zeigen bei Anwesenheit der Ionen seltener Erdmetalle die instabilste Säureamidbindung. So wird die Malonamidsäure schon bei 37° innerhalb 24 Stunden besonders gut durch Cer(IV)-Ionen desaminiert. Das 3-wertige Cer und das Lanthan haben bei dieser Temperatur noch kaum eine Wirkung; Erhöhung der Reaktionstemperatur — z.B. auf 70° — bewirkt jedoch das Einsetzen der Katalyse.

Auch die Spaltung des Malonsäurediamids wird bei 70° durch die Ionen seltener Erdmetalle noch gut katalysiert. Nach 24 bzw. 48 Stunden finden wir bei Anwesenheit von Cer(IV)- und Lanthan-Ionen in den Versuchsansätzen größere Mengen an Malonsäure; geringer ist der Umsatz bei Verwendung des 3-wertigen Cers. Die bei der Spaltung von Malonsäurediamid zu erwartende Malonamidsäure tritt als Zwischenprodukt nur in Spuren auf. Diese Beobachtung steht in Einklang mit der Tatsache, daß die Malonamidsäure rascher zerlegt wird als das Malonsäurediamid.

Bei den Bernsteinsäurederivaten tritt die katalytische Wirkung der vorstehend genannten Ionen bereits merklich zurück. Während die Succinamidsäure bei 37° unter dem Einfluß der verwendeten Metallionen nur noch sehr schwach

desaminiert wird, zeigt sich die Bindung der Säureamidgruppen im Succindiamid gegenüber den Metallionen des Zirkoniums, des Thoriums, des Cer(IV), des Lanthans und des Cer(III) weitgehend beständig. Bei höheren Temperaturen (70°) wird das Monamid der Bernsteinsäure metallionenkatalytisch allerdings gespalten: wirksam sind besonders Zirkonium, Thorium und Cer(IV), bei denen schon innerhalb 6 Stunden eine merkliche Zerlegung der Bindung stattfindet; etwas weniger gut katalysieren die Ionen des 3-wertigen Cers und des Lanthans den Umsatz. Unter dem Einfluß der erstgenannten Metallionen ist nach 72 Stunden der größte Teil des Substrats entaminiert, im Leerversuch kommt es dabei zu keiner nachweisbaren Spaltung.

Aus Bernsteinsäurediamid werden nur bei höheren Temperaturen (70°) nachweisbare Mengen an Bernsteinsäure metallionenkatalytisch freigesetzt: Im Verlauf einer längeren Reaktionsdauer sind Zirkonium-, Thorium- und Cer(IV)-Ionen wirksam, bei Lanthan ist die Wirkung sehr schwach, bei Cer(III) kaum noch feststellbar. Auch bei der Spaltung dieser Verbindung kommt es zu keiner Anreicherung von Bernsteinsäuremonamid, da das Monamid gegenüber dem Diamid bedeutend rascher zerlegt wird.

Die sehr stabile, auch noch im stärker alkalischen Bereich recht beständige Bindung des Stickstoffs im Adipinsäurediamid wird in Anwesenheit der Metallionen selbst bei 70° nur mehr langsam gelöst. Mäßige Wirksamkeit zeigt sich bei Reaktionszeiten von 96 Stunden nur noch im Falle von Zirkonium-, Thorium- und Cer(IV)-Ionen.

Wie die Verhältnisse im Falle des Oxalsäurediamids und des Oxalsäuremonamids liegen, konnten unsere Versuche deshalb nicht klären, weil die Oxalsäure mit den Metallionen so starke Chelatkomplexe zu bilden vermag, daß die Säure bei den angewandten chromatographischen Verfahren nicht in Freiheit gesetzt werden kann.¹⁾ Wenn wir also im Chromatogramm Oxalsäure nicht vorfinden,

1) Ähnliche Verhältnisse werden bei der Untersuchung des Einflusses von Zirkonium und Thorium auf die Lösung der C-N-Bindung in den Malonsäureamiden vorgefunden. Die Malonsäure bildet mit diesen Ionen gleichfalls starke Chelatkomplexe. Die angewandten chromatographischen Verfahren setzen hier die Säure nur unvollständig frei.

so bedeutet dies keinesfalls, daß die beiden Oxalsäureamide metallionenkatalytisch nicht zerlegbar sind. Wir kennen keine Gründe, die gegen eine Beeinflussung dieser Substrate durch die Metallionen sprechen.

Zur Erklärung der katalytischen Wirkung der Metallionen haben E.Bamann und Mitarbeiter (6,10,12) u.a. die Ansicht vertreten, daß die Metallionen in bestimmten Fällen koordinativ an das Substrat gebunden werden. In den gebildeten Reaktionszwischenprodukten wird nach den genannten Autoren eine Verschiebung an negativer Ladung in Richtung auf das Metallion induziert, wodurch die jeweilige Bindung labilisiert wird. Dieser Reaktionsmechanismus, der z.B. für die katalytische Spaltung der Carbonsäureester angenommen wurde (12), dürfte auch für die Säureamide, die ja in enger Beziehung zu den Carbonsäureestern stehen, Gültigkeit besitzen.

Bei der Untersuchung der Dicarbonsäureamide fiel uns vor allem die Sonderstellung der Malonsäureamide, die besonders leicht gespalten werden, auf. In der Literatur wird die Malonsäure als guter Chelatbildner beschrieben (43). Bei der alkalischen Hydrolyse zeigen die Carbonsäureamide eine größere Beständigkeit als die vergleichbaren Carbonsäureester. Diese Tatsache legt den Gedanken nahe, daß bei der metallionenkatalytischen Einwirkung auf die Säureamidbindung die Ausbildung stärkerer Komplexe erforderlich ist. A.E.Martell und M.Calvin sowie N.V.Sidgwick (32,55) schreiben den Chelatkomplexen gewöhnlich größere Stabilität zu als anderen Komplexen. Im allgemeinen müßte eine größere Stabilität, soweit nicht noch andere Einflüsse, wie Resonanzerscheinungen, eine Rolle spielen, einen stärkeren Verlust an negativer Ladung am Donator-Atom des Chelatbildners verursachen. Die gebildete positive Partialladung bedingt einen entsprechenden Effekt an der Säureamidbindung. Zur Chelatbildung eignen sich besonders solche Verbindungen, die die Ausbildung eines 5er- oder 6er-Rings ermöglichen (13,31,56-59). Diese sind besonders stabil. Eine gute Stabilität bedingt nach unse-

rer Auffassung für die Katalyse, daß erstens mit einer hohen Konzentration des Reaktionszwischenproduktes (im Sinne der Katalyse) zu rechnen ist und daß zweitens die in Frage stehende Bindung - in unserem Falle die C-N-Bindung- in diesem Reaktionszwischenprodukt sehr labil wird, weil eine starke Elektronenverschiebung in Richtung auf das Metallion induziert wird. Bei der Malonsäure sind die Voraussetzungen dafür erfüllt. Wir folgern, daß die Komplexbildung bei den Malonsäureamiden durch die Ausbildung von Chelatstrukturen begünstigt wird. Tritt nun an die Stelle der Malonsäure die Bernsteinsäure, so würde ein 7er-Ring resultieren, dessen Bildungstendenz geringer ist. Noch weniger begünstigt ist die Ausbildung eines 8er-Rings beim Adipinsäurediamid, hier sind keine oder nur sehr labile Chelatstrukturen zu erwarten.

Beim Succindiamid und Adipinsäurediamid kann erst durch Erhöhung der Katalysatorkonzentration (auf das Doppelte) eine merkliche Lösung der C-N-Bindung erreicht werden. Dabei finden wir Zirkonium- und Thorium-Ionen immer von recht guter, das 4-wertige Cer von schwächerer Wirkung; das 3-wertige Cer und das Lanthan katalysieren die Reaktion kaum.

Im Falle des Fumarsäurediamids können wir noch keine Aussage über die amidatische Wirkung von Metallionen machen. Die Gründe dafür sind verschieden. Zum ersten löst sich das Fumarsäurediamid nur sehr wenig in wässrigem Milieu, so daß die Versuche in Suspensionen dieses Substrats durchgeführt werden müssen; zum zweiten erfolgt unter dem Einfluß des Puffers — insbesondere bei höheren Temperaturen (70°) — Bildung von Asparagin und Asparaginsäure.

Auch Phthalsäurediamid wird in geringem Maße durch die Metallionen katalytisch zerlegt. In Anwesenheit einer genügenden Konzentration an Katalysator (0,0004 Mol Katalysator auf 0,0002 Mol Substrat in 10 ml Reaktionsgemisch) läßt sich bei 37° eine mäßige Erhöhung des Umsatzes des Substrats zu Phthalamidsäure gegenüber einer bereits deutlichen Spaltung im Leerversuch erkennen. Als wirksam erweisen sich dabei die Ionen des 4-wertigen Cers,

des Zirkoniums und des Thoriums. In Versuchen bei 70°
geht bereits im Leerversuch eine rasche Aufspaltung
des Substrats in Phthalamidsäure vor sich. Anwesenheit
der oben genannten Metallionen wirkt sich nur — und
zwar in geringem Umfang — auf die Abspaltung der zwei-
ten Amidogruppe aus.

Im Phthalsäure-bis-diäthylamid ist durch die Einfüh-
rung von zwei Äthylgruppen in jede Aminogruppe deren
Bindung so stabilisiert, daß die Metallionen selbst bei
pH 10 und einer dreifachen Katalysatorkonzentration
keine Säure mehr abspalten.

Nähere Einzelheiten ergeben sich aus den beigefügten
Tabellen.

Tabelle I

Spaltung der Malonamide durch die Ionen des Lanthans
sowie des 3- und 4-wertigen Cers

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammonium-chlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7).) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Malonsäure an²⁾ .

Reakt.- Dauer in Std.	Malonamidsäure				Malondiamid			
	t=37°				t=70°			
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺
6					-	++	+	+++
24	-	-	-	+++	-	+++	+++	+++
48	-	+	+	+++	-	+++	+++	+++
72	-	+	+	+++				

- 2) Die Zeichen bedeuten: - = kein Umsatz feststellbar,
(+) = Spuren an Reaktionsprodukt,
+ = kaum merkbare Umsetzung,
++ = schwache Spaltung,
+++ = deutliche Spaltung,
+ +++ = starke Spaltung (ca. 50%),
++ +++ = sehr starke Spaltung,
+++ +++ = das Substrat ist praktisch quantitativ umgesetzt.

Tabelle II

Spaltung der Bernsteinsäureamide durch die Ionen des Lanthans, des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Zirkoniums und Thoriums

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 bzw. 0,0004 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7), $t=70^{\circ}$.) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Bernsteinsäure an²⁾.

Reakt.- Dauer in Stdn.	Bernsteinsäuremonamid Kat.-Konz.: 0,0002 Mol in 10 ml					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
6	-	+	+	++	++	++
24	-	++	++	+++	+++	+++
48	-	++	++	+++	+++	+++
72	-	+++	+++	+++	+++	+++
	Bernsteinsäurediamid Kat.-Konz.: 0,0002 Mol in 10 ml					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
24	-	-	-	+	+	+
48	-	-	-	+	+	+
72	-	+	+	++	++	++
96	-	+	+	+++	+++	+++
	Kat.-Konz.: 0,0004 Mol in 10 ml					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
12	-	-	-	+	++	++
24	-	-	-	+++	+++	+++
48	-	(+)	(+)	+++	+++	+++

Tabelle III

Spaltung des Adipinsäurediamids durch die Ionen des
Lanthans, des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Zirko-
niums und Thoriums

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 bzw. 0,0004 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7), $t=70^{\circ}$.) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Adipinsäure an²⁾.

Reakt.- Dauer in Stdn.	Kat.-Konz.: 0,0002 Mol in 10 ml					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
24	-	-	-	-	-	-
48	-	-	-	+	+	+
72	-	-	(+)	+	+	+
96	-	-	(+)	+	++	++
Kat.-Konz.: 0,0004 Mol in 10 ml						
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
24	-	-	(+)	+	++	+
48	-	-	(+)	++	+++	++
72	-	-	+	++	+++	+++
120	-	(+)	+	+++	+++	+++

2) Stabilität der Amide einbasischer Säuren ohne chelatbildende Gruppen bei Gegenwart von Metallionen

Bei der Untersuchung der Malonsäureamide sind wir zu der Auffassung gekommen, daß bei ihrer katalytischen Spaltung Chelatstrukturen von großem Einfluß sind. Eine weitere Klärung dieses Problems erwarten wir von der Heranziehung solcher Substrate, die mangels geeigneter Donatorgruppen zur Ausbildung von Chelatstrukturen nicht befähigt sind: in welchem Maße werden diese Verbindungen durch Metallionen katalytisch gespalten?

In den Bereich der Untersuchungen zogen wir vornehmlich die Ionen des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Lanthans und in einigen Fällen auch die des Zirkoniums und des Thoriums. Als Substrate dienten in diesem Falle: Nikotinsäureamid, n-Valeriansäureamid, Propionsäureamid, Benzoessäureamid, o-Cl-Benzoessäureamid, p-Cl-Benzoessäureamid sowie Benzoessäurediäthylamid.

Wir finden, daß im schwach alkalischen Milieu selbst bei höheren Temperaturen (70°) die C-N-Bindung dieser Verbindungen sich gegenüber den Ionen der seltenen Erdmetalle fast durchweg beständig erweist. Auch im stärker alkalischen Bereich (pH 10) ist unter Verwendung der gleichen Ionen beim n-Valeriansäureamid, Propionsäureamid, Benzoessäureamid, o-Cl-Benzoessäureamid und Benzoessäurediäthylamid ein katalytischer Effekt nicht erkennbar. Im Falle des Nikotinamids wird die Bindung bei 70° schon im Leerversuch gelöst. Ein merklicher katalytischer Einfluß der Metallionen ist nicht zu beobachten. Lediglich beim p-Cl-Benzoessäureamid kann eine geringfügige Beschleunigung der Reaktion bei 70° durch Cer(IV)-Ionen festgestellt werden.

Zirkonium- und Thorium-Ionen vermögen die Zerlegung der Säureamidbindung im Benzoessäure- und Nikotinsäureamid bei schwach alkalischem Milieu und 70° nur in sehr geringem Maße zu katalysieren. Bei einer Steigerung der Katalysatorkonzentration auf das Doppelte beobachten wir sowohl im schwach als auch im stärker alkalischen Bereich eine Erhöhung des Umsatzes, insbesondere bei Verwendung von Zirkonium-Ionen als Katalysator. Das 4-wertige Cer

und das Thorium wirken etwas schwächer; unter gleichen Versuchsbedingungen bleiben Cer(III)- und Lanthan-Ionen ohne katalytischen Effekt.

Das o-Cl-Benzoesäureamid wird selbst bei höheren Katalysatorkonzentrationen und höheren Temperaturen (70°) weder im schwach noch im stark alkalischen Bereich bei Gegenwart der Metallionen zerlegt.

Ein Vergleich der Desaminierung dieser Substrate (bei erhöhter Katalysatorkonzentration) läßt eine bevorzugte Wirkung der Metallionen im schwach alkalischen gegenüber der im stärker alkalischen Bereich erkennen.

Nach unseren Beobachtungen sind Säureamide, die entweder keine funktionellen Gruppen oder aber solche elektrophiler Natur (Cl-Atome) besitzen gegenüber Metallionen wesentlich bestandiger als die Amide niederer zweibasischer Säuren, die mit Metallionen Ringsysteme ausbilden können.

Halogensubstituierte Verbindungen vermögen über das Halogen Chelate nicht zu bilden, da nur Halogen-Ionen Donatoreigenschaft besitzen (36). Beim Nikotinsäureamid macht die ungünstige Anordnung der beiden Stickstoffgruppen die Ausbildung von Chelatstrukturen wenig wahrscheinlich.

Tabelle IV

Spaltung des Benzoessäureazids durch die Ionen des
Lanthans, des 3- und 4-wertigen Cers sowie des
Zirkonioms und Thoriums

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0004 bzw. 0,0006 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6 bzw. 10, Zugabefolge B (7), $t=70^{\circ}$.) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Benzoessäure an²⁾).

Reakt.- Dauer in Stdn.	pH: 10, Kat.-Konz.: 0,0006 Mol in 10 ml					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
24	-	-	-	-	-	
72	-	-	-	(+)	+	
pH: 8,6, Kat.-Konz.: 0,0004 Mol in 10 ml						
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
48	-	-	-	-	+	(+)
72	-	-	-	(+)	+	(+)

Tabelle V

Spaltung des Nikotinsäureamids durch die Ionen des Lanthans, des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Zirkoniums und Thoriums

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0004 bzw. 0,0006 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6 bzw. 10, Zugabefolge B (7), $t=70^{\circ}$.) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Nikotinsäure an ²⁾.

Reakt.- Dauer in Stdn	pH: 10, Kat.-Konz.: 0,0006 Mol in 10 ml					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
8	-	-	-	(+)	(+)	(+)
24	+	+	+	+++	+++	†††
48	++	++	++	†††	†††	
72	+++	+++	+++	†††	†††	
pH: 8,6, Kat.-Konz.: 0,0004 Mol in 10 ml						
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
24	-	-	-	(+)	++	+
48	-	-	-	+	++	++
72	(+)	(+)	(+)	+	+++	++

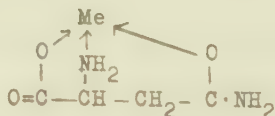
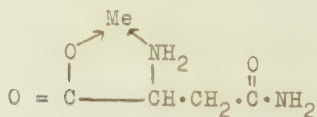
3. Die Zerlegung von Aminosäureamiden durch Metallionen

An den Aminosäureamiden l(-)-Asparagin und d,l-Glutamin untersuchen wir den Einfluß eines weiteren Substituenten, nämlich der primären Aminogruppe, auf das Ausmaß der Metallionenkatalyse.

Das N-Atom ist als geeigneter Elektronendonator in Chelatsystemen bekannt (36). Man kann daher beim Einbau eines solchen Atoms bzw. der NH_2 -Gruppe in Säureamide mit einer Ausbildung von stabileren 5- oder 6-gliedrigen Ringen mit Chelatnatur rechnen. Unsere Befunde sprechen für diese Annahme, da ein größerer katalytischer Einfluß der Metallionen auf die Lösung der C-N-Bindung nachzuweisen ist, als er im Falle der Säureamide ohne zusätzliche Elektronendonatoren dieser Art beobachtet wird.

l(-)-Asparagin wird durch die Ionen der seltenen Erdmetalle Lanthan, Cer(III) und Cer(IV) sowie durch diejenigen des Zirkoniums und des Thoriums im schwach alkalischen Bereich (pH 8,6) und bei 70° rasch zerlegt. Zirkonium-Ionen zeigen dabei die größte, Cer(IV)- und Thorium-Ionen starke Aktivität. Cer (III)- und Lanthan-Ionen wirken mäßiger.

Im Falle des Asparagins lassen sich folgende Chelatstrukturen vorstellen:



Dabei ist Möglichkeit für die Ausbildung eines stabilen 5-Ringes (I) aber auch eines Komplexes, der einen 5- und 6-Ring vereinigt (II), gegeben. In der Literatur wird eine

der Formel II entsprechende Struktur der Asparaginsäure mit Kobalt als Zentralatom beschrieben (35). In einem solchen Chelatsystem dürfte der 5er-Ring eine größere Stabilität besitzen, da die primäre Aminogruppe und die Säuregruppe (der negative Sauerstoff der Säuregruppe) jeweils ein stärkerer Elektronendonator sein dürfte als die Carbonylgruppe der Säureamidbindung, deren geringe Basizität bekannt ist (24,25,37,54). Wahrscheinlich ist aber auch die Ausbildung eines 6er-Rings über die Säureamid- und NH_2 -Gruppe für die katalytische Wirkung der Metallionen mit verantwortlich. Eine Elektronenverschiebung im 5er-Ring in Richtung auf das Metallion sollte, bekannten Prinzipien folgend, bei einem dazwischen geschalteten, valenzmäßig abgesättigten Kohlenstoffatom keine zu starke Erhöhung der positiven Partialladung am Carbonylkohlenstoff der Säureamidgruppe verursachen. Im 6er-Ring wäre hingegen die Säureamidgruppe über den Sauerstoff an der Chelatstruktur unmittelbar beteiligt (42).

Ein Einfluß der Metallionen auf die Bindung der primären Aminogruppe, wie er von E. Bamann und Mitarbeitern (11) bei der Entaminierung des Arginins und Serins beobachtet wurde, kann im Falle des Asparagins weder im schwach noch im stark alkalischen Bereich (pH 10) festgestellt werden.

Bei der Untersuchung der Einwirkung der Metallionen auf d,l-Glutamin bei 70° lassen sich nur unwesentliche Mengen an Glutaminsäure im Chromatogramm nachweisen. Gleichzeitig aber beobachten wir eine schnelle Abnahme an Substrat in unseren Reaktionsansätzen. Die Abspaltung der Säureamidgruppe wird demgemäß durch eine zweite Reaktion überlagert, wodurch die Beurteilung der amidatischen Aktivität der Metallionen sehr erschwert ist.

Die Glutaminsäure und ihre Derivate neigen bei höheren Temperaturen zur Lactambildung (27). Dabei entsteht Pyrrolidoncarbonsäure. Diese wird im Chromatogramm auch gefunden. Bei 37° jedoch und sehr kurzen Reaktionszeiten, innerhalb derer die Bildung von Pyrrolidoncarbonsäure noch nicht merklich ins Gewicht fällt, läßt sich eine Spaltung der Amidbindung in geringem Ausmaß, besonders unter dem Einfluß von Zirkonium- und Thorium-Ionen, erkennen.

Vergleicht man bei 37° die Hydrolyse des Asparagins mit derjenigen des Glutamins, so fällt auf, daß im Falle des Asparagins kein merklicher Mehrumsatz auftritt. Dieser sollte erwartet werden, weil im Asparagin die Ausbildung stabilerer Ringe begünstigt erscheint. (Asparagin: 5er- und 6er-Ring, Glutamin: 5er- und 7er-Ring). Das mit dieser Überlegung nicht übereinstimmende experimentelle Ergebnis könnte dadurch zustande kommen, daß beim Asparagin vielleicht eine cyclische, prolinähnliche Struktur vorliegt, wie sie von S.G. Jewstignejew und W.L. Kretowitsch (26) im Falle niederer Temperaturen diskutiert wird.

Die bei der Untersuchung des Asparagins und des Glutamins ermittelten Ergebnisse finden eine Bestätigung durch eine Arbeit von L. Meriwether und F.H. Westheimer (46), in der eine Begünstigung der Hydrolyse von Glycinamid und Phenylalanylglycinamid durch Metallionen beschrieben wird.

Sowohl beim Asparagin als auch beim Glutamin beobachten wir, daß bei Herstellung der Reaktionsgemische, besonders in den Versuchsansätzen mit Cer(III)- und Lanthan-Ionen, der zu erwartende Niederschlag an Metallhydroxyd nicht — oder nur sehr unvollkommen — ausfällt. Bei 37° nehmen die Cer(III)-Gemische sehr schnell die Farbe des Cer(IV)-Gels an, wobei es zu einem gelben Niederschlag kommt. Das Ausbleiben von Reaktionen mit spezifischen Reagentien (OH-Ionen) wird in der Literatur als Hinweis auf das Vorliegen von Chelatstrukturen gewertet (33,49,50), und mag demzufolge auch hier als ein Zeichen für die Beteiligung solcher Strukturen dienen.

Tabelle VI

Spaltung des 1(-)-Asparagins durch die Ionen des
Lanthans, des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Zir-
koniums und Thoriums

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat,
 0,0002 Mol Metallsalz, 4ml 2,5 n-Ammoniak-Ammonium-
 chlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7), t=70°.)

Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm
 beobachtete Asparaginsäure an ²⁾.

Reakt.- Dauer in Stdn.	Katalysator					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
6	-	+	+	++	++	+
24	(+)	+	++	+++	+++	+++
48	(+)	+++	+++	+++	+++	+++

4) Die katalytische Desaminierung der Chlorderivate des Acetamids

Die Untersuchung der drei Cl-substituierten Acetamide erscheint uns deshalb von besonderem Interesse, weil sich an diesen Substraten die Auswirkung einer Anhäufung eines acidifizierenden Substituenten bei der Metallionenkatalyse überprüfen läßt. Das Studium des katalytischen Einflusses der Metallionen auf diese Substrate sollte uns demnach die Frage beantworten, ob und in welcher Weise in Verbindungen, die zur Chelatbildung nicht geeignet sind, unter dem Einfluß dieser Substituenten eine metallionenkatalytische Beeinflussung eintritt.

Das Experiment zeigt, daß sich die Anwesenheit der Metallionen beim Di- und Trichloracetamid stärker auswirkt als beim Monochloracetamid.

Mit dem Ansteigen der Zahl der Chloratome wird die C-N-Bindung in der Acetamidmolekel zunehmend instabiler. Dem entsprechend finden wir in unseren Leerversuchen (schwach alkalisches Milieu, 37°) zunehmenden Umsatz der einzelnen Substrate.

Die Metallionen vermögen die im Leerversuch verhältnismäßig stabile C-N-Bindung des Monochloracetamids nur geringfügig katalytisch zu spalten: solche Wirkung beobachten wir bei den Ionen des Cer(IV), des Zirkoniums und des Thoriums. Beim Dichloracetamid ist die Wirkung der Metallionen bedeutend größer. Im Falle des Trichloracetamids, das bereits im Leerversuch recht unbeständig ist, wirkt sich die Anwesenheit der genannten Metallionen ebenfalls stark hydrolysebeschleunigend aus.

Die Desaminierung der Amide der Chloressigsäuren beschleunigen die Ionen höherer Wertigkeit (Cer(IV), Zirkonium(IV) und Thorium(IV)) stärker als die 3-wertigen Ionen des Cers und des Lanthans.

Für die Ergebnisse lassen sich folgende Erklärungen geben: Die elektrophilen Chloratome kommen für eine koordinative Bindung in Chelatsystemen nicht in Frage. Die Halo-

genatome erhöhen nicht die Affinität des Substrats zum Katalysator, wohl aber bedingt die Substitution der Wasserstoffatome durch die stark elektrophilen Chloratome am Carbonylkohlenstoff zunehmend eine Erhöhung der positiven Partialladung, so daß der Angriff negativer OH-Ionen erleichtert wird. Die Wirkung der Metallionen besteht vermutlich in einem zusätzlichen polarisierenden Effekt (neben dem der Cl-Atome), der die positive Partialladung am Carbonylkohlenstoff abermals verstärkt. Der Angriff des Katalysators erfolgt voraussichtlich am Sauerstoff der Carbonylgruppe als dem Ort der stärksten Basizität der Säureamidgruppe. Das Monochloracetamid zeigt sich ähnlich den anderen beschriebenen Substraten, wie Säureamiden ohne funktionelle Gruppen oder den Cl-Derivaten des Benzamids, auch bei Anwesenheit der Metallionen noch weitgehend beständig. Erst die Amide der Chloressigsäuren größerer Dissoziationskonstanten, die auf eine höhere positive Partialladung und damit auf eine leichter angreifbare C-N-Bindung schließen lassen, werden durch die Metallionen gut desaminiert. Wir folgern daher, daß für die Wirkung der Metallionen eine gewisse schon vorhandene Labilität der Bindung Voraussetzung ist. Im Falle des Monochloracetamids reicht die vereinigte Wirkung von Metallion und Chlorsubstituent unter unseren Reaktionsbedingungen gerade zur feststellbaren Lösung der C-N-Bindung aus.

Diese Ergebnisse bestätigen und erweitern ebenso die Auffassung von E.Bamann und W.-D.Mütterlein sowie H.J.Krauss (6,30) über den reaktionsbeschleunigenden Einfluß von Chlorsubstituenten bei der katalytischen Spaltung von Phosphorsäureestern, wie jene von E.Bamann, M.Winkler-Steber und H.Trappmann (12) über die Ursache der größeren Labilität der C-O-Bindung im Dichlorbernsteinsäureester gegenüber derjenigen einer halogenfreien Verbindung bei Anwesenheit von Metallionen.

Beim Monochloracetamid muß eine Nebenreaktion Erwähnung finden: im schwach alkalischen Milieu und schon bei 37° wird der Chlorsubstituent bei längeren Reaktionszeiten (6 Stunden und mehr) durch den Ammoniak des Puffers merk-

lich abgespalten. Diese Reaktion, die zur Bildung von Aminoessigsäureamid bzw. Aminoessigsäure führt, wird nach ersten Beobachtungen durch Metallionen ebenfalls katalysiert. Aussagen über den katalytischen Einfluß von Metallionen auf die Desaminierung der Säureamidgruppe müssen sich daher hier aus Versuchen herleiten, denen Reaktionszeiten unter 6 Stunden zugrunde liegen.

Tabelle VII

Spaltung der Chloracetamide durch die Ionen des Lanthans, des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Zirkoniums und Thoriums

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammonium-chlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7), $t=37^{\circ}$.) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachteten entsprechenden Chloressigsäuren an ²⁾.

Reakt.- Dauer in Stdn.	Monochloracetamid					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
0	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	(+)	(+)	(+)
Dichloracetamid						
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
0	-	-	-	(+)	(+)	(+)
2	-	(+)	(+)	†††	++	†††
4	(+)	+	+	†††	†††	†††
6	+	+++	+++	†††	†††	†††
24	++	†††	†††	†††	†††	†††
Trichloracetamid						
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
0	(+)	+	(+)	++	(+)	+
2	+	+++	++	†††	†††	†††
4	+++	†††	†††	†††	†††	†††
24	†††	†††	†††	†††	†††	†††

5) Die Stabilität der C-N-Bindung in Substraten mit zur Chelatbildung geeigneten Oxygruppen bei Gegenwart von Metallionen

Die Ergebnisse an einer Reihe von Substanzen mit neutralen oder sauren Oxygruppen bestärken unsere Annahme, daß bei der katalytischen Spaltung der Säureamide durch Metallionen Chelatstrukturen von maßgebender Bedeutung für die Bildung des Reaktionszwischenproduktes sind. Die Verbindungen: Glykolsäureamid, Mandelsäureamid, Salicylsäureamid und Citramid weisen alle eine 1,2- oder 1,3-Stellung der Hydroxy- und Carbonylgruppen auf. Damit ist eine wichtige Voraussetzung für die Ausbildung von Chelatstrukturen gegeben. Nach A.E.Martell und M.Calvin (37) sind Sauerstoffgruppen etwa gleich geeignet in ihrer Tendenz zur Chelatbildung wie neutrale Stickstoffgruppen, wenn sie stärker negativiert sind, d.h. ihre Elektronenpaare für eine Kovalenz leichter zur Verfügung stehen.

Im Falle des Benzamids beobachten wir, daß die Lösung der C-N-Bindung durch Metallionen im schwach alkalischen Bereich auch bei 70° keine merkliche Beschleunigung erfährt. Selbst bei einer Erhöhung der Katalysatorkonzentration (auf das Doppelte) wird Benzamid nur recht wenig desaminiert. Führt man aber eine phenolische Hydroxylgruppe in ortho-Stellung in das Substrat ein, so bewirkt die Gegenwart der Metallionen eine gute Abspaltung der Säureamidgruppe. In den Versuchen mit Cer(III)-, Cer(IV)-, Zirkonium- und Thorium-Ionen tritt schon bei einer Reaktionstemperatur von 37° etwas Salicylsäure auf. Eine Erhöhung der Temperatur auf 70° verstärkt die Metallionenwirkung ganz bedeutend. Dabei nimmt das Zirkonium unter den angeführten Ionen eine ganz hervorragende Stellung ein. Bereits nach 24 Stunden ist ein sehr großer Teil des Substrats umgesetzt. Die Ionen des 3- und 4-wertigen Cers³⁾ sowie des Thoriums beschleunigen diese Reaktion nicht ganz so stark. Das Lanthan ist ohne merkliche Wirkung!

3) Bei der sauren (n-Butanol-Eisessig-Wasser) und auch bei der alkalischen (n-Butanol-Ammoniak) Chromatographie unserer Cer(IV)-Reaktionsgemische beobachten wir neben den violett bzw. blau fluoreszierenden Salicylsäure- bzw. Salicylamid-Flecken das Auftreten weiterer Flecken mit grüner Fluoreszenz. Diese zeigen keine Reaktion mit unserem Säurereagens oder Eisenchloridlösung, was auf eine Kaschierung der phenolischen Gruppe und der Säuregruppe schließen läßt. Wir sind der Ansicht, daß es sich hierbei um eine Chelatverbindung zwischen dem Metallion und dem Salicylamid handelt.

Die katalytische Spaltung des Glykolamids durch die Ionen des 3- und 4-wertigen Cers zeigt, daß bei diesem Substrat noch weit günstigere Verhältnisse für die Ausbildung eines Reaktionszwischenproduktes vorliegen als im Falle des Salicylamids. So können wir bei Anwesenheit dieser Ionen im Reaktionsgemisch bereits bei 37° beträchtliche Mengen an Glykolsäure nachweisen.

E. Bamann und Mitarbeiter (6,12) haben schon häufiger auf die Bedeutung solcher elektrophiler Gruppen für die Metallionenkatalyse hingewiesen. Der stark elektrophile Sauerstoff induziert z.B. im Mandelsäureäthylester eine Elektronenverschiebung, so daß eine positive Partialladung am Carbonylkohlenstoff resultiert. Dadurch wird wiederum die Anlagerung von Gruppen mit freien Elektronenpaaren oder negativer Ladung erleichtert. Diese labilisierte Bindung kann dann durch koordinative Anlagerung der Metallionen an den Carbonylsauerstoff über eine Zwischenverbindung in erhöhterem Maße instabil werden.

Außer den beschriebenen Verhältnissen müssen aber auch noch andere Faktoren für die Spaltung dieser Substrate von Bedeutung sein. Dieses ergibt sich durch einen Vergleich der katalysierten Spaltung des Monochloracetamids und Glykolamids zu erkennen, die sich nur in ihrer elektrophilen Gruppe (Cl bzw. OH) unterscheiden. Chlor ist bekanntlich ein viel stärkerer Elektronenacceptor als die OH-Gruppe. Dies ermißt sich auch an den beträchtlichen Unterschieden in der Erhöhung der Dissoziationskonstanten der entsprechenden Säuren: $\text{H} \cdot \text{CH}_2\text{COOH} = 1,8 \cdot 10^{-5}$, $\text{HO} \cdot \text{CH}_2\text{COOH} = 14,8 \cdot 10^{-5}$, $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2\text{COOH} = 155 \cdot 10^{-5}$. Die Gegenüberstellung (47,53) zeigt, daß im Falle einer Chlorsubstitution die Carboxylgruppe wesentlich stärker positiviert ist. Demgemäß sollte auch der Carbonylkohlenstoff im Monochloracetamid der Träger einer größeren Partialladung sein als im Glykolamid. Bestünde die Wirkung der Metallionen allein in einem zusätzlich polarisierenden Effekt, müßten wir erwarten, daß die Chlor-Verbindung schneller gespalten wird als das Glykolamid. Im Experiment aber zeigt sich das Monochloracetamid gegenüber den Metallionen wesentlich beständiger. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß die OH-Gruppe neben ihrer polarisierenden Wirkung einen weiteren Einfluß

durch eine unmittelbare Beteiligung am Reaktionszwischenprodukt ausübt. (Vergl. Kapitel C)

Das Elektronenpaar des Donatorsauerstoffs (der OH-Gruppe) müßte im Glykolamid in Ermangelung anderer Substituenten, die seine Donatoreigenschaft beeinträchtigen könnten, besonders leicht für eine kovalente Bindung zur Verfügung stehen. In der Literatur werden stabile Chelate der Glykolsäure mit Metallionen beschrieben (44). Die starke Negativität der OH-Gruppe ermißt sich zudem an der katalysierten Oxydation von Glykolen mittels Cer(IV)-Ionen. F.R.Duke und A.A.Forist erklärten die Wirkung des Metallions über einen Chelatkomplex, in dem die starke Elektroaffinität des 4-wertigen Cers sogar einen Elektronenübergang von der Donatorgruppe auf das Metallion bewirkt. Dieser Vorgang verursacht die Spaltung der C-C-Bindung (17).

Auffallend ist bei der Spaltung des Glykolamids die Beobachtung, daß sich eine Temperaturerhöhung bei der Cer(III)- und Cer(IV)-Ionenkatalyse nicht gleichsinnig auswirkt. Bei 37° beschleunigen Cer(III)-Ionen die Reaktion viel stärker als Cer(IV)-Ionen. Erwartungsgemäß bedingt eine Erhöhung der Temperatur auf 70° beim 4-wertigen Cer eine sehr starke Zunahme des katalytischen Effekts; bei Anwesenheit von Cer(III)-Ionen vollzieht sich jedoch die Spaltung des Substrats bei 70° im Vergleich zu den Versuchen bei 37° viel langsamer.

Für diese überraschende Beobachtung kann bisher eine Erklärung mit Sicherheit noch nicht gegeben werden. Nahelegend erscheint uns eine Auffassung, die wir hier als Arbeitshypothese wiedergeben.

Wir nehmen an, daß im Falle der Cer(III)-Ionen bei 37° die Konzentration des zerfallsfähigen Reaktionszwischenprodukts größer ist als bei höheren Temperaturen, z.B. bei 70°. Darin kommt zum Ausdruck, daß bei Erhöhung der Temperatur die Dissoziation des Reaktionszwischenproduktes in Richtung der Ausgangsverbindungen stark zunimmt, so daß bei höheren Temperaturen trotz größerer Zerfallsgeschwindigkeit des Reaktionszwischenproduktes im Sinne der Katalyse der Umsatz pro Zeiteinheit kleiner ist als bei niederen Temperaturen, bei denen die geringere Zerfallsgeschwindigkeit des Reaktionszwischenproduktes überkompensiert wird durch die hohe Konzentration an zerfallsfähigem Zwischenprodukt. Wenn im Falle der Cer(IV)-Ionenkatalyse nicht das analoge Erscheinungsbild auftritt, so könnte dies darin begründet sein, daß hier mit der Erhöhung der Temperatur die Abnahme der Konzentration des zerfallsfähigen Reaktionszwischenprodukts von geringerem Ausmaße ist, oder daß hier

die geringere Konzentration an Reaktionszwischenprodukt überkompensiert wird durch die infolge der Temperaturerhöhung bedingte größere Zerfallsgeschwindigkeit.

Ohne den Ergebnissen einer experimentellen Überprüfung dieser Arbeitshypothese vorzugreifen, seien schon jetzt einige Tatsachen vermerkt, die bei der Untersuchung mit berücksichtigt werden müssen. Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß wir beim Studium der Metallionenkatalyse einer ähnlichen Erscheinung noch nie begegnet sind. Mit Erhöhung der Reaktionstemperatur sahen wir bisher immer ein ansteigen des Umsatzes verbunden. In diesem Zusammenhang wird auch folgende Überlegung experimentell zu überprüfen sein: Das Cer(IV)-Ion ist stärker elektrophil als das Cer(III)-Ion. Daraus sollte sich ergeben, daß im Falle der Cer(IV)-Ionenkatalyse erstens (wegen der größeren Affinität zum Substrat) eine höhere Konzentration an zerfallsfähigem Reaktionszwischenprodukt resultiert, und zweitens dessen Zerfallsgeschwindigkeit größer ist als im Falle eines weniger stark elektrophilen Ions. Ob der Bildung einer größeren Menge Cer(IV)-Reaktionszwischenprodukt bei 37° gewisse Faktoren im Wege sind, ist noch unbekannt. Sicherlich muß man mit einer unterschiedlichen Reaktion der Metallionen mit den Komponenten des Reaktionssystems rechnen. Nahegelegt wird die Annahme der Mitbeteiligung der Hydroxylgruppen des Substrats bei diesen besonderen Verhältnissen, da wir bei Substraten ohne Hydroxylgruppe diese Erscheinung nicht gefunden haben. Vielleicht spielt auch ein möglicher Wertigkeitswechsel eine gewisse Rolle! Es ist bekannt, daß in Chelaten (vergl. Kap. C) das Oxydationspotential der Metallionen verändert wird (34). Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf unsere Beobachtung, daß der Übergang von Cer(III)- in Cer(IV)-Ionen, der bei 37° schnell verläuft, bei 70° bedeutend langsamer vor sich geht, was wir aus der typischen Farbbänderung herleiten.

Eine vergleichende Aussage über das Ausmaß der Zirkonium- und Thorium-Spaltung ist im Falle des Glykolamids mit Hilfe der angewandten papierchromatographischen Verfahren nicht möglich, da diese Ionen mit der abgespaltenen Säure so starke Komplexe bilden, daß es große Schwierigkeit bereitet, sie aus diesen in Freiheit zu setzen.

Lanthan-Ionen sind nicht in der Lage die Spaltung des Substrats zu katalysieren. Auf eine besondere Wirkung dieses Ions als " negativer Katalysator " soll hier nur kurz hingewiesen werden, da sie in einem weiteren Kapitel ausführlicher abgehandelt wird (vergl. Kap. B II 5). Wir beobachten, daß durch Zugabe von Lanthan-Ionen zu einem Glykolamid-Cer(IV)-Reaktionsgemisch die katalytische Wirkung des 4-wertigen Cers weitgehend aufgehoben wird. Diese hemmende Wirkung der Lanthan-Ionen ist vermutlich darauf

zurückzuführen, daß diese Ionen in der Lage sind, die Cer(IV) Ionen von den Koordinationsstellen des Substrats zu verdrängen.

Beim Mandelsäureamid ergeben sich Parallelen zum Glykolamid. In ähnlicher Weise beobachten wir eine stärkere Wirksamkeit der Cer(III)-Ionen bei 37° als bei 70° . Cer(IV)-Ionen beschleunigen die Reaktion bei 37° kaum schneller als Cer(III)-Ionen, eine Steigerung der Temperatur auf 70° erhöht jedoch die Hydrolysegeschwindigkeit merklich. Die Wirkung des Zirkoniums und Thoriums bleibt bei 37° und 70° etwas hinter derjenigen des 4-wertigen Cers zurück. Wiederum erweisen sich bei unseren Versuchsbedingungen die Ionen des Lanthans kaum oder garnicht aktiv. Ein Vergleich der metallionenkatalytischen Spaltung von Glykolamid und Mandelsäureamid läßt erkennen, daß die Säureamidbindung im Mandelsäureamid bei Anwesenheit der verwendeten Metallionen etwas stabiler ist als im Falle des Glykolamids. Demgemäß muß im Mandelsäureamid durch den Einfluß der elektrophilen Phenylgruppe das Elektronenpaar des Donatorsauerstoffs für eine Kovalenz in nicht so starkem Maße verfügbar sein wie im Falle des Glykolamids, so daß die Ausbildung einer Reaktionszwischenverbindung weniger stark begünstigt ist.

Wir konnten zeigen, daß die C-N-Bindung im Salicylamid durch Metallionen bei einer Reaktionstemperatur von 37° nur sehr geringfügig zerlegt wird. Im Vergleich dazu werden die Substrate Glykolamid und Mandelsäureamid unter gleichen Bedingungen erheblich stärker desaminiert. Diese Beobachtung läßt sich durch die schwächere Donatoreigenschaft der phenolischen gegenüber der alkoholischen Hydroxylgruppe erklären.

Auch das Citramid erfährt bei Anwesenheit der Ionen des 3- und 4-wertigen Cers (sowie des Zirkoniums und Thoriums) eine merkliche Labilisierung der Säureamidbindung. Gewisse Analogien, wie die deutliche katalytische Wirkung der Cer(III)- und Cer(IV)-Ionen bei 70° , eine kaum merkliche Spaltung des Substrats bei 37° durch Cer(III)-

Ionen, während Cer(IV)-Ionen bei dieser Temperatur keine Wirkung zeigen, sowie das Ausbleiben eines katalytischen Effekts bei Anwesenheit von Lanthan-Ionen, deuten auf eine Beteiligung des Sauerstoffs der Oxygruppe in der Reaktionszwischenverbindung hin. Auch in diesem Falle ist wieder anzunehmen, daß die Hydroxygruppe den Ort der bevorzugten Koordinationsfähigkeit darstellt, weil die Elektronenpaare dieser Gruppe für eine Kovalenz besonders leicht verfügbar sind.

Bei der Verfolgung der katalytischen Spaltung des Citramids lassen sich im Chromatogramm noch weitere Flecken erkennen, bei denen es sich wahrscheinlich um Mono- oder Diamide der Zitronensäure handelt. Eine genauere Identifizierung konnte aber wegen zu geringer Rf-Werte in dem zur Verwendung gelangten Lösungsmittel nicht vorgenommen werden.

Zirkonium- und Thorium-Ionen katalysieren ebenfalls die Entaminierung des Substrats. Ihre mit der Zitronensäure gebildeten Metallkomplexe sind aber so stabil, daß wir aus ihnen auf dem Papier nur in sehr geringem Maße die Zitronensäure freisetzen können. Auf eine vergleichende Betrachtung der Wirkung dieser Ionen muß daher verzichtet werden. Auch die Ionen des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Lanthans bilden mit der Zitronensäure bei unseren Reaktionsbedingungen noch so starke Komplexe aus, daß es erhebliche Schwierigkeiten bereitet, die Säure vollständig aus diesen Verbindungen zu verdrängen.

Noch weit ungünstiger liegen die Bedingungen bei der Weinsäure, deren Komplexe mit diesen Metallionen sich durch eine ungewöhnlich große Stabilität auszeichnen. Aus diesem Grund war die Bestimmung der Spaltung des Weinsäurediamids einer Untersuchung auf papierchromatographischem Wege nicht zugänglich. Man darf aber annehmen, daß hier die Einwirkung der Metallionen noch interessantere Ergebnisse zeigt, als sie im Falle der anderen untersuchten Substrate gefunden werden. Die Einfügung einer weiteren OH-Gruppe läßt größere Stabilität dieser Chelate erwarten. Es wäre daher ganz reizvoll, am Beispiel dieses Substrats den Einfluß der relativen Komplexstabilitäten auf die Hydrolysegeschwindigkeit zu untersuchen.

Tabelle VIII

Spaltung des Salicylamids durch die Ionen des Lanthans,
des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Zirkoniums und Tho-
riums

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammonium-chlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7).) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Salicylsäure an ²⁾.

Reakt.- Dauer in Stdn.	t=37°					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
24	-	-	(+)	(+)	(+)	(+)
48	-	-	+	(+)	+	(+)
144	-	-	+	+	++	+
	t=70°					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
6	-	-	+	(+)	++	+
24	-	-	+	++	+++	+++
48	-	-	++	+++	+++	+++
72	-	(+)	+++	+++	+++	+++

Tabelle IX

Spaltung des Glykolamids durch die Ionen des Lanthans
sowie des 3- und 4-wertigen Cers

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7).) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Glykolsäure an ²⁾

Reakt.- Dauer in Stdn.	t=37°				t=70°			
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺
0	-	-	-	-				
1					-	-	+	++
2	-	-	++	+				
3	-	-	+++	++	-	-	+++	+++
6	-	(+)	+++	+++	-	(+)	+++	+++
24	-	(+)	+++	+++	-	(+)	+++	+++

Tabelle X

Spaltung des Citramids durch die Ionen des Lanthans so-
wie des 3- und 4-wertigen Cers

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7), t=70°.) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Zitronensäure an ²⁾.

Reakt.- Dauer in Stdn.	t=70°			
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺
3	-	-	-	-
6	-	-	-	(+)
24	-	-	+	++
72	-	-	+++	+++

Tabelle XI

Spaltung des Mandelsäureamids durch die Ionen des Lanthans, des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Zirkoniums und Thoriums

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7).) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Mandelsäure an ²⁾.

Reakt.- Dauer in Stdn.	t=37°					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
0	-	-	-	-	-	-
3	-	-	(+)	(+)	-	-
6	-	-	+	+	-	-
24	-	-		+++	+++	+++
t=70°						
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
3	-	-	(+)	+	(+)	(+)
4	-	-	(+)	+++	++	++
6	-	-	(+)	+++	++	++
8	-	-	(+)	+++	+++	+++
24	-	(+)	+++	+++	+++	+++

II. Eingehendere Untersuchungen am Beispiel des Salicyl- säureamids und seiner Derivate

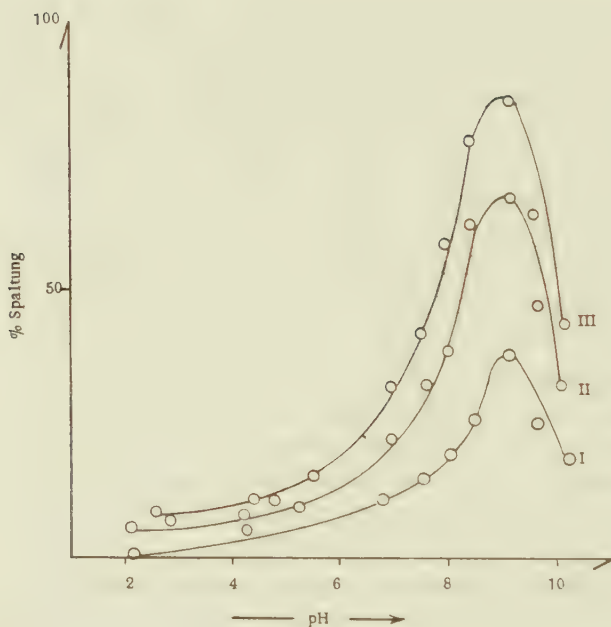
1) Die Wasserstoffionenkonzentration als ein wesentlicher Faktor für die Lösung der C-N-Bindung

Eingehendere Untersuchungen am Substrat Salicylamid machen deutlich, daß sich der Einfluß der Metallionen besonders im schwach alkalischen Bereich auswirkt. Im schwach saueren Gebiet (Essigsäure-Natriumacetat-Puffer) bei pH 5,4 und höheren Temperaturen (70°) lassen die Ionen des 3- und 4-wertigen Cers, des Lanthans sowie des Thoriums keine amidatische Wirksamkeit mehr erkennen. Nur Zirkonium-Ionen vermögen unter diesen Reaktionsbedingungen in geringem Maße die Spaltung des Substrats zu katalysieren. Bei pH 3,85 (Essigsäure-Natriumacetat-Puffer) sind alle erwähnten Ionen ohne Wirkung.

Die katalytische Aktivität der Metallionen gegenüber diesem Substrat im alkalischen Bereich wird durch die Aktivitäts-pH-Kurve des Zirkoniums (vergl. Abb. I auf Seite 31) verdeutlicht. Diese weist bei pH 9,15 ein Maximum auf. Das Auftreten dieses ausgeprägten Optimums und seine Lage im stärker alkalischen Bereich steht in ursächlichem Zusammenhang mit der phenolischen Hydroxylgruppe des Substrats. Diese unterliegt mit steigendem pH zunehmender Dissoziation, wobei ein Anstieg der Donatoraktivität der OH-Gruppe erwartet werden darf. Diese zunehmende Donatorkraft der Koordinationsstellen des Substrats wird aber mit höheren pH-Werten überkompensiert durch die zu erwartende Abnahme an anlagerungsfähigen Metallionen, was ein Absinken des Kurvenverlaufs zur Folge hat.

Die im Falle der Spaltung des Salicylamids gewonnenen Erkenntnisse geben einen weiteren deutlichen Hinweis auf die Beteiligung der phenolischen Hydroxylgruppe an der

Abbildung I



Aktivitäts-pH-Kurven bei der Spaltung von
Salicylsäureamid mittels Zirkonium-Ionen

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer, Zugabefolge B (7), $t=70^\circ$.) Reaktionsdauer: I = 6 Stunden, II = 24 Stunden, III = 48 Stunden.

Ausbildung des Reaktionszwischenproduktes und der Bildung von Chelatstrukturen.

Zur Klärung der Frage, inwieweit die Abnahme der hydrolytischen Wirksamkeit von Metallionen bei niederen pH-Werten in Zusammenhang steht mit saueren oder basischen Gruppen des Substrats, bedarf es noch eingehender Untersuchungen im saueren Bereich.

E. Bamann (30,48) und Mitarbeiter konnten zeigen, daß die Ionen der 4. Nebengruppe die Dephosphorylierung von Monoestern der Phosphorsäure im alkalischen wie im saueren Gebiet gut katalysieren. Die Ausdehnung der katalytischen Wirkung (je nach Konzentration der Zirkonium- und Thorium-Ionen) in den mehr oder minder saueren Bereich steht möglicherweise in gewissem Zusammenhang mit den saueren Gruppen des Phosphorsäureanteils. Diese stärker saueren Gruppen (verglichen mit der phenolischen OH-Gruppe) besitzen wohl auch bei abnehmenden pH-Werten noch die notwendige Donatoreigenschaft in genügendem Ausmaß.

Im Falle des Salicylamids bedingen niedere pH-Werte eine weitgehende Zurückdrängung der Dissoziation der phenolischen Hydroxylgruppe. Voraussichtlich werden unter diesen Bedingungen überhaupt die Metallionen in starkem Maße von den Koordinationsstellen des Substrats verdrängt. In Versuchen bei wechselndem pH muß neben der Konstitution des Substrats auch die Konzentration an wirksamen Katalysatorionen Berücksichtigung finden. Diese ist abhängig von der Basizität der Metallionen.

Bei der Spaltung aromatischer Monoester der Phosphorsäure wurde die Beobachtung gemacht, daß die Ionen der 4. Nebengruppe und einige der seltenen Erdmetalle mit steigender Acidität der Ionen das erste pH-Aktivitätsmaximum im alkalischen Bereich zum Neutralpunkt hin verschieben (30). Als Ursache für diese Verschiebung des pH-Aktivi-

tätsmaximums bei den Monoestern der Phosphorsäure kann ebenfalls die mit steigenden pH-Werten bei den schwacher basischen Metallen verminderte Konzentration an aktivem Katalysator angesehen werden.

Diese Betrachtungen drangen zu folgenden Überlegungen: Bezieht sich eine Untersuchung auf die Spaltung eines Substrats durch eine Reihe von Metallionen bei gleichem pH, so liegen konstante Verhältnisse bezüglich des Substrats vor, während die Konzentration der anlagerungsfähigen Metallionen in Abhängigkeit von ihrer Basizität mehr oder weniger große Unterschiede aufweist. Eine vergleichende Betrachtung von pH-Aktivitätskurven, die unter Verwendung verschiedener Metallionen aufgenommen werden und aus deren Verlauf Rückschlüsse über eine mehr oder weniger hohe Aktivität der Katalysatoren gezogen werden, kann nur unter einschränkenden Vorbehalten erfolgen. Den durch die Wasserstoffionenkonzentration bedingten Veränderungen muß in zweifacher Weise Rechnung getragen werden; sowohl im Hinblick auf das Substrat und seine geänderten Donatoreigenschaften, als auch im Hinblick auf die Konzentration der verschiedenartigen anlagerungsfähigen Metallionen bzw. ihrer Hydroxydformen. Ein Vergleich der Aktivität verschiedener Metallionen gegenüber einem Substrat muß basieren auf den Ergebnissen der Aktivitäts-pH- und pK-Kurven und gegebenenfalls der pS-Kurven.

Die weitere Möglichkeit, daß die verschiedene Aktivität der Metallionen bei wechselndem pH auf einer Änderung am Katalysator mit beruht, bedarf für jedes einzelne Metallion einer Klärung. Wichtige Beiträge hierzu finden sich in Arbeiten von E. Bamann und Mitarbeitern (30,48,5a)⁴⁾.

4) Es ist daher nicht auszuschließen, daß Änderungen der Reaktionsbedingungen auch im Falle des Salicylamids oder anderer Saureamide die Chance für eine Metallionen-Katalyse im sauren Bereich verbessern.

2) Vergleich der katalytischen Wirkung verschiedener Metallionen bei der Lösung der C-N-Bindung im Salicylsäureamid

Es sind folgende Metallionen im schwach alkalischen Bereich (pH 8,6) bei 70° auf ihre amidatische Wirksamkeit überprüft:

- 1) Die Ionen der 4. Nebengruppe : Ti^{++++} , Zr^{++++} , Hf^{++++} , Th^{++++} ;
- 2) Ionen der seltenen Erdmetalle : La^{+++} , Ce^{+++} , Pr^{+++} , Nd^{+++} , Eu^{+++} , Tb^{+++} , Dy^{+++} , Ho^{+++} , Er^{+++} , Yb^{+++} ;
- 3) An weiteren Ionen : Fe^{++} , Co^{++} , Ni^{++} , Cu^{++} , Ag^{+} , Zn^{++} , Hg^{++} , Mg^{++} , Bi^{+++} , Y^{+++} , V^{++++} , UO_2^{++} , WO_4^{--} .

Von den angeführten Metallionen weisen die Elemente der 4. Nebengruppe die stärkste Aktivität auf. Wir beobachten eine beträchtliche Zunahme an katalytischer Wirksamkeit beim Übergang vom Titan zum Zirkonium, das von allen untersuchten Metallionen die C-N-Bindung am schnellsten löst. Hafnium-Ionen zeigen hingegen eine geringere katalytische Wirkung, Thorium-Ionen erweisen sich dem Hafnium in ihrer Aktivität etwa gleichwertig. Am schwächsten wirken Titanionen (vergl. Abb. II und III).

Bei den Ionen der seltenen Erdmetalle wird in einigen Fällen noch gute katalytische Aktivität beobachtet. Lanthan-Ionen spalten die C-N-Bindung des Salicylamids in nur sehr geringem Ausmaße. Die Ionen des Elements mit der nächst höheren Ordnungszahl — des 3- und 4-wertigen Cers — erweisen sich von den untersuchten Lanthaniden als am stärksten wirksam. (Vermutlich steht die starke Aktivität der Cer(III)-Ionen in Zusammenhang mit einem Wertigkeitswechsel, der an der typischen Farbänderung der Cer(III)-

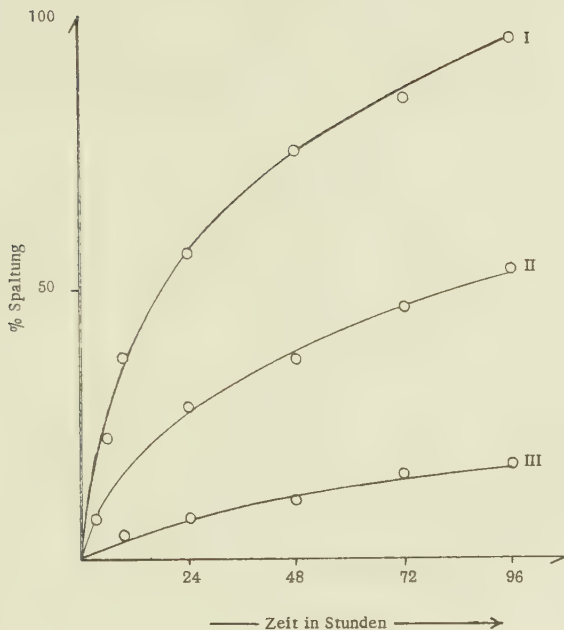
Reaktionsgemische in das dunkle Braun der Cer(IV)-Verbindungen festgestellt werden kann.) Die übrigen angeführten Elemente der Lanthaniden zeigen bei einer Reaktionszeit von 72 Stunden wiederum nur äußerst schwache Aktivität, die etwa der für Lanthan-Ionen gleichkommt. Merkliche Unterschiede in der katalytischen Wirkung der Ionen dieser Reihe — ausgenommen vielleicht die des Erbiums und deutlich die des Ytterbiums — werden nicht beobachtet. Bei wesentlich längeren Reaktionszeiten (200 Stunden) tritt die Wirkung der Ionen der seltenen Erdmetalle gegenüber dem Leerversuch etwas deutlicher hervor. Mit höheren Ordnungszahlen dieser Elemente scheint die katalytische Wirkung ihrer Ionen zuzunehmen, was man von der etwas stärkeren Aktivität des Erbiums und der deutlich stärkeren des Ytterbiums herleiten kann.

Bei den übrigen Metallionen kommt es nur zu einer völlig unbedeutenden Beschleunigung der Abspaltung der NH_2 -Gruppe dieses Substrats. Nach einer Reaktionszeit von 72 Stunden bei 70° finden wir:

- 1) Fe^{+++} : schwach wirksam,
- 2) Co^{++} , Cu^{++} , UO_2^{++} , V^{++++} , Y^{+++} : äußerst gering wirksam,
- 3) Die anderen untersuchten Metallionen bei unseren Versuchsbedingungen ohne Wirkung.

Es ist zu erwarten, daß bei Metallionen, die wir unter unseren Versuchsbedingungen nur gering oder sehr gering wirksam finden, eine Änderung der äußeren Bedingungen (Puffer, Konzentration, Temperatur) zu einer Steigerung der Aktivität führt.

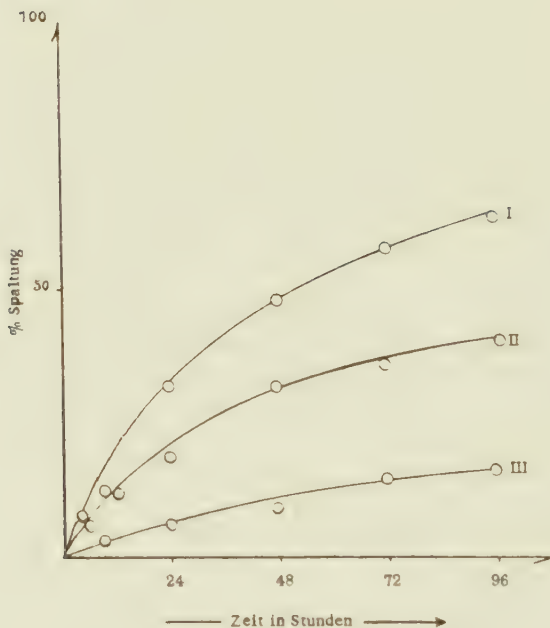
Abbildung II



Spaltung des Salicylamids durch die Ionen des Zirkoniums(I), des Hafniums(II) sowie des 3-wertigen Eisens(III)

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol Zirkonium- bzw. Hafnium- bzw. Eisen(III)salz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B' (7), $t=70^{\circ}$.)

Abbildung III



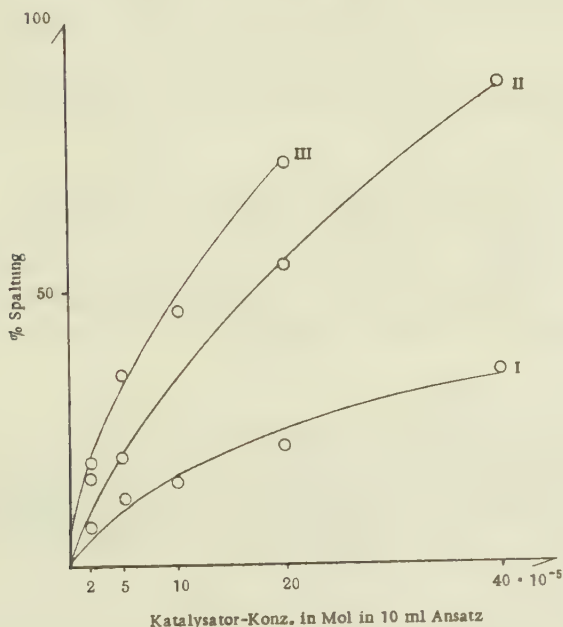
Spaltung des Salicylamids durch die Ionen des Thoriums(I),
des 4-wertigen Cers(II) sowie des Terbioms(III)

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat,
0,0002 Mol Thorium- bzw. Cer(IV)- bzw. Terbiomsalz, 4 ml
2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge
B (7), $t=70^{\circ}$.)

3) Einfluß der Katalysatorkonzentration auf die Spaltung des Salicylsäureamids

Bei einem Verhältnis von Substrat zu Katalysator = 1:1 (0,02 mol. Lösung) beobachten wir eine sehr gute Aktivität der Zirkonium-Ionen, die bei einer Erhöhung der Katalysatorkonzentration auf das Doppelte noch erheblich gesteigert wird. Aus Abbildung IV läßt sich ersehen, daß aber auch bei Gegenwart von nur 0,00002 Mol Zirkoniumsalz in 10 ml Versuchsansatz noch eine merkliche Beschleunigung bei der Abspaltung der Säureamidgruppe vorhanden ist.

Abbildung IV



Hydrolyse des Salicylamids in Abhängigkeit von der Konzentration der Zirkoniumionen

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,00002 bzw. 0,00005 bzw. 0,0001 bzw. 0,0002 bzw. 0,0004 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7), $t=70^{\circ}$.) I = 8 Stunden, II = 24 Stunden, III = 48 Stunden.

4) Die Spaltung von Derivaten des Salicylsäureamids bei Gegenwart von Metallionen

Die Ergebnisse bei der katalytischen Spaltung des 3,5-Dibromsalicylsäureamids durch die Ionen des 3- und 4- wertigen Cers sowie des Zirkoniums und Thoriums bestätigen den Einfluß der phenolischen Hydroxylgruppe auf die Bildung des Reaktionszwischenproduktes. Durch die Auswirkung der elektro-negativen Substituenten ist die Hydroxylgruppe stärker sauer und die Donatoreigenschaft des Substrats ist demzufolge her-abgemindert. In Übereinstimmung hiermit erweist sich die C-N-Bindung dieser Verbindung bei Anwesenheit unserer Metall-
ionen etwas stabiler als im Falle des Salicylsäureamids.

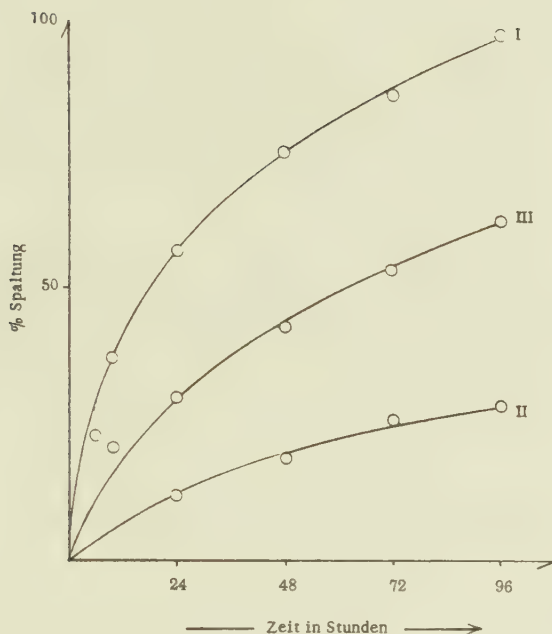
Auffallend ist die geringere Aktivität der Zirkonium-Ionen gegenüber derjenigen der Thorium-Ionen. Lanthan-Ionen sind ohne Wirkung.

Die Einführung einer Methylgruppe in die Säureamidgruppe des Salicylamids bewirkt — in Analogie zu Befunden, die von E. Bamann und Mitarbeitern (8) in Arbeiten über Phosphor-säuremonoester mitgeteilt wurden, — eine verminderte katalytische Wirksamkeit der Metallionen im schwach alkalischen Bereich.

Die Spaltung des N-Methylsalicylsäureamids wird bei unseren Reaktionsbedingungen in merklichem Maße nur noch durch Zirkonium-Ionen beschleunigt. Cer(III)- und Thorium-Ionen spalten selbst bei längeren Reaktionszeiten (120 Stunden) und höheren Temperaturen (70°) nur sehr geringe Mengen an Salicylsäure ab. (Abb. V u. VI)

Die Einführung einer Methylgruppe bewirkt eine stärkere Negativierung des Säureamidstickstoffs, der dadurch in der Lage ist, sich in erhöhtem Maße an der Resonanz der Carbo-nylgruppe zu beteiligen. Die auf diese Weise stabilisierte

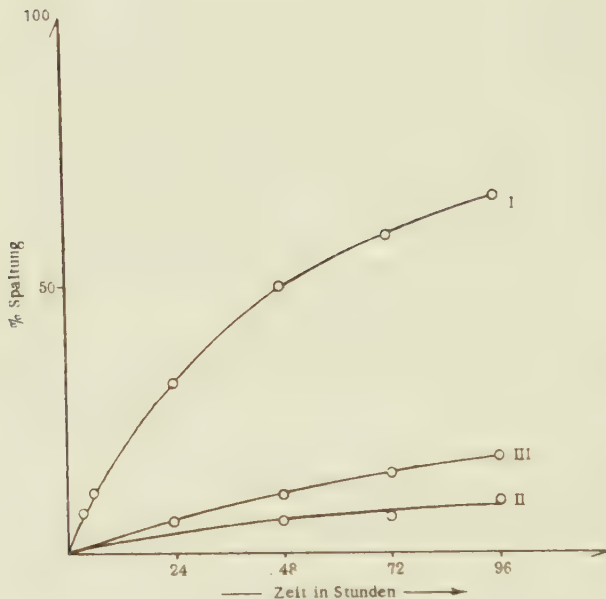
Abbildung V



Spaltung des Salicylamids, des N-Methylsalicylamids
sowie des N,N-Dimethylsalicylamids mittels Zirkonium-
Ionen

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7), $t=70^\circ$.)
I = Salicylamid, II = N-Methylsalicylamid, III = N,N-Dimethylsalicylamid.

Abbildung VI



Spaltung des Salicylamids, des N-Methylsalicylamids
sowie des N,N-Dimethylsalicylamids mittels Thorium-
Ionen

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7), $t=70^\circ$.)
I = Salicylamid, II = N-Methylsalicylamid, III = N,N-Dimethylsalicylamid.

Bindung setzt der Auswirkung der Metallionen größeren Widerstand entgegen.

Auffallend, und zunächst noch nicht zu erklären, ist die Beobachtung, daß bei Einführung eines zweiten Methylrestes in die Säureamidgruppe die katalytische Aktivität der Metallionen wieder zunimmt. Zirkonium-Ionen spalten N,N-Dimethylsalicylsäureamid bei pH 8,6 und 70° in gutem Maße. Die Ionen des 3- und 4-wertigen Cers und des Thoriums zerlegen die C-N-Bindung in geringerem Ausmaße. Lanthan-Ionen katalysieren die Reaktion nicht.

Beim Vergleich der drei Substrate erweist sich das N,N-Dimethylsalicylsäureamid bei Anwesenheit der katalytisch wirksamen Metallionen im Reaktionsgemisch von mittlerer Stabilität. Geringer ist die Stabilität beim Salicylamid, größer beim N-Methylsalicylamid.

5) Beobachtungen über eine Hemmung durch Lanthan-Ionen
bei der katalytischen Spaltung des Salicylsäureamids
in Anwesenheit von katalytisch wirksamen Metallionen

Wie schon im Falle des Glykolamids beobachtet, vermögen Lanthan-Ionen auch beim Salicylamid die katalytische Wirkung von Zirkonium-Ionen sowie die des 4-wertigen Cers in starkem Maße zu hemmen. Auf einen ähnlichen Effekt hin haben wir Fe^{++} , Fe^{+++} , Cu^{++} , Mg^{++} und Ce^{+++} überprüft. Nur beim Cu^{++} tritt eine schwache Herabminderung der katalytischen Aktivität auf. Bei den übrigen Metallionen können wir keine merkliche Hemmung beobachten.

Die üblichen Versuchsansätze enthielten in diesen Fällen zusätzlich 0,0002 Mol eines Eisen(II)- bzw. Eisen(III)- bzw. Kupfer(II)- bzw. Magnesium- oder eines Cer(III)-Salzes, die Temperatur betrug stets 70°.

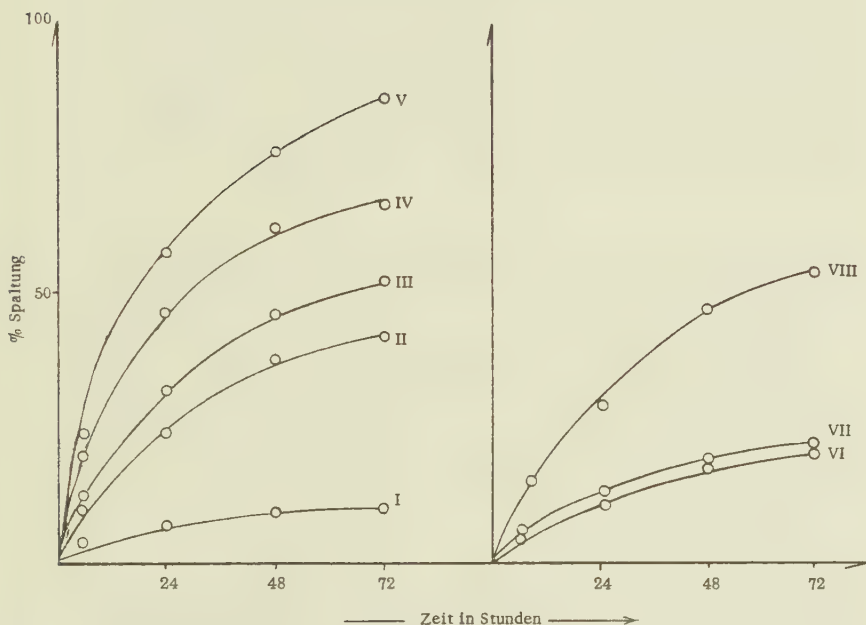
Die ausgeprägten "negativen" katalytischen Eigenschaften der Lanthan-Ionen, welche in starkem Maße in der Lage sind, die durch Ionen des 4-wertigen Cers und des Zirkoniums katalysierte Zerlegung des Substrats zu hindern, lassen sich qualitativ im Chromatogramm gut beobachten.

Abbildung VII zeigt den quantitativen Verlauf der Spaltung des Salicylamids bei Gegenwart verschiedener Mengen an Lanthan- und Zirkonium-Ionen. Ein Zusatz von 0,0002 Mol Lanthansalz zu einem Reaktionsgemisch mit 0,0002 Mol Zirkoniumsalz bewirkt eine Verringerung des Umsatzes auf etwa die Hälfte. Eine Verminderung der Lanthan-Ionenkonzentration auf 0,0001 bzw. auf 0,00005 Mol läßt gegenüber der Konzentration von 0,0002 Mol dieser Ionen einen Anstieg des Substratumsatzes erkennen. Selbst eine Menge von 0,00002 Mol an Lanthansalz im Reaktionsgemisch mit Zirkonium-Ionen (0,0002 Mol pro Ansatz) vermindert noch deutlich deren katalytische Aktivität.

Erniedrigung des Umsatzes tritt auch in Reaktionsgemischen mit je 0,0001 Mol Zirkonium- und Lanthansalz (gegenüber Versuchsansätzen, die nur 0,0001 Mol des Zirkoniumsalzes enthalten) auf.

Die hemmende Wirkung der Lanthan-Ionen im Gemisch mit desaminatisch besser wirksamen Metallionen erklären wir damit, daß die ersteren die letzteren weitgehend von den Koordinationsstellen des Substrats zu verdrängen vermögen.

Abbildung VII



Spaltung des Salicylamids bei gleichzeitiger Gegenwart von Lanthan- und Zirkoniumsalz

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabe folge B (7), $t=70^{\circ}$. Katalysatorzusatz in 10 ml Reaktionsgemisch: 0,0002 Mol Lanthansalz(I), 0,0002 Mol Zirkonium- und Lanthansalz(II), 0,0002 Mol Zirkonium- und 0,0001 Mol Lanthansalz(III), 0,0002 Mol Zirkonium- und 0,00005 Mol Lanthansalz(IV), 0,0002 Mol Zirkoniumsalz(V), 0,0001 Mol Zirkonium- und 0,0002 Mol Lanthansalz(VI), 0,0001 Mol Zirkonium- und 0,0001 Mol Lanthansalz(VII) sowie 0,0001 Mol Zirkoniumsalz (VIII).)

III Katalytische Wirkung von Metallionen bei Ringöffnungs- und Ringschluß-Reaktionen

1) Katalytische Spaltung der Saureimidbindung

In gutem Maße vermögen die Metallionen des 3- und 4-wertigen Cers, des Lanthans sowie des Zirkoniums und des Thoriums die im schwach alkalischen Bereich nicht sehr stabile Bindung des Bernsteinsäureimids katalytisch zu lösen. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden, bei der das Reaktionsgemisch noch kein Bernsteinsäuremonamid aufweist, ist bei Gegenwart von Thorium-Ionen ein sehr großer Teil des Substrats zum Monamid der Bernsteinsäure umgesetzt. Cer(IV)- und Zirkonium-Ionen sind von etwas geringerer Wirkung. Lanthan und Cer(III) katalysieren die Reaktion, wie bei vielen anderen Substraten, schwächer.

Im Falle des stärker saueren Phthalimids, bei dem im Leerversuch nach 2 Stunden geringe Mengen an Phthalamidsäure nachzuweisen sind, ist bei Anwesenheit von Thorium-, Cer(IV)- und Zirkonium-Ionen der größte Teil des Substrats zu Phthalamidsäure umgesetzt. Lanthan- und Cer(III)-Ionen erweisen sich als etwas geringer wirksam. Die bessere Spaltung des Phthalimids gegenüber dem Succinimid erklärt sich wohl durch den Einfluß des Phenylrestes, der an den Carbonylkohlenstoffatomen wiederum eine stärkere positive Partialladung bedingt.

Auch die Überführung des Tetrahydrophthalimids in Tetrahydrophthalamidsäure läßt sich metallionenkatalytisch beschleunigen. Innerhalb einer Reaktionszeit von 4 Stunden ist im Leerversuch eine Umsetzung kaum nachzuweisen, wohl aber in den Versuchen bei Anwesenheit von Thorium-, Zirkonium- und Cer(IV)-Ionen. Die Ionen des 3-wertigen Cers und des Lanthans katalysieren die Reaktion kaum.

Es erscheint uns bemerkenswert, daß die Katalysator-Spezifität (gute Wirksamkeit der Thorium-, Zirkonium- und Cer(IV)-Ionen, weniger gute Wirksamkeit der Cer(III)- und Lanthan-Ionen) hier ganz ähnlich auftritt, wie wir sie bei den Chloracetamiden und den anderen Substraten ohne funktionelle Gruppen beobachten.

2) Die Lactamisierung der Glutaminsäure bei Gegenwart von Metallionen

Glutamin unterliegt im schwach alkalischen Milieu (pH 8,6) bereits im Leerversuch (bei 37° langsam, bei 70° rasch) einer Umsetzung. Überraschenderweise sind aber im Chromatogramm größere Mengen des Desaminierungsproduktes Glutaminsäure nicht nachzuweisen. Ebenso können wir bei Zugabe von Metallsalzen in unseren Reaktionsansätzen nur wenig an Glutaminsäure beobachten, deren Menge in keinem Fall dem Substratumsatz entspricht.

In erheblicherem Ausmaß treffen wir dagegen in unseren Chromatogrammen das Lactam der Glutaminsäure, die Pyrrolidoncarbonsäure, an. Der leichte Übergang von Derivaten der Glutaminsäure in die entsprechenden Lactame ist bekannt (20, 27).

Die eingehendere Untersuchung der Lactamisierungsreaktion des Glutamins durch papierchromatographischen Vergleich läßt erkennen, daß unsere Metallionen diese Reaktion nicht in bemerkenswertem Maße zu katalysieren vermögen: Die gebildete Menge an Pyrrolidoncarbonsäure nimmt nämlich im Leerversuch und in den Metallionenansätzen etwa in gleichem Ausmaß — und zwar sehr rasch — zu.

Der Weg, der vom Glutamin zur Pyrrolidoncarbonsäure führt, ist bekanntlich ein zweifacher: Entweder entsteht die Pyrrolidoncarbonsäure direkt aus Glutamin (in einer Lactamisierungsreaktion durch Abspaltung von NH_3) oder über Glutaminsäure, die unter Wasseraustritt Pyrrolidoncarbonsäure bildet. Der direkte Weg der Pyrrolidoncarbonsäurebildung wird nach den dargelegten Befunden durch Zusatz von Metallionen unter unseren Reaktionsbedingungen nicht wesentlich beeinflußt. Nicht undiskutiert soll hier auch das Verhalten der Metallionen im Falle des zweiten Weges, der vom Glutamin zur Pyrrolidoncarbonsäure führt, bleiben.

Wie nachfolgend gezeigt wird, kann der Übergang der Glutaminsäure zur Pyrrolidoncarbonsäure metallionenkatalytisch beschleunigt werden. Wenn nun beim Übergang von Glutamin in die Pyrrolidoncarbonsäure den anwesenden Metallionen kein auffallender Effekt zukommt, so deutet

das darauf, daß nicht nur der direkte Übergang von Glutamin zur Pyrrolidoncarbonsäure sondern auch die Desaminierung von Glutamin zu Glutaminsäure unwesentlich metallionenkatalytisch beschleunigt wird. Diese Annahme stimmt mit den Ergebnissen der experimentellen Untersuchung der metallionenkatalytischen Desaminierung des Glutamins, wie sie in Kapitel B I 3 beschrieben ist, überein.

Von den beiden möglichen Wegen verläuft die direkte Reaktion mit weitaus größerer Geschwindigkeit als diejenige über Glutaminsäure, so daß sie — mindestens bei höheren Temperaturen (70°) — ergebnisbestimmend ist.

Während die Überführung von Glutamin zu Pyrrolidoncarbonsäure durch Metallionen bei höheren Temperaturen (70°) - unter unseren Versuchsbedingungen - kaum katalysiert werden kann, ist der Übergang der Glutaminsäure in Pyrrolidoncarbonsäure in erheblichem Maße metallionenkatalytisch zu beeinflussen.

Der Übergang der Glutaminsäure in die Pyrrolidoncarbonsäure geht in Anwesenheit nur von Hydroxyl-Ionen (Leerversuch) im Gegensatz zur Lactamisierung des Glutamins überaus langsam vor sich ⁵⁾.

Vielleicht kann man in diesen Verhältnissen den Grund für das Wirksamwerden der Metallionenkatalyse nur bei einer der beiden Reaktionen sehen.

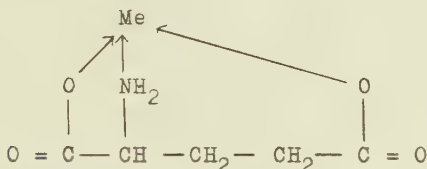
In Bezug auf die verschiedene Wirkung der einzelnen Metallionen erscheint uns die Analogie zu Substraten bemerkenswert, die Hydroxylgruppen verschiedener Natur besitzen. Wir können nämlich auch im Falle dieser Reaktion eine sehr starke Aktivität bei Cer(III)- und Cer(IV)-Ionen beobachten, Zirkonium und Thorium sind von geringerer Wirksamkeit, während Lanthan-Ionen die Reaktion nur sehr wenig katalysieren. Ohne Wirkung sind: Al^{+++} , Bi^{+++} , Fe^{++} , Fe^{+++} , Ti^{++++} , Cu^{++} und Co^{++} . Im schwach sauren Gebiet (Natriumacetat-Essigsäure-Puffer pH 4,6) ist keine beschleunigende Wirkung der Lactamisierung bei Anwesenheit der Ionen des

5) Nach H.Wilson und R.K.Cannan (60) handelt es sich bei der Lactamisierung der Glutaminsäure um eine Gleichgewichtsreaktion, die von der Wasserstoffionenkonzentration, der Temperatur und der Erhitzungsdauer abhängig ist.

3- und 4-wertigen Cers sowie des Lanthans und des Thoriums festzustellen. Nur Zirkonium-Ionen vermögen nach längerer Reaktionszeit im schwach saueren Medium geringe Mengen an Pyrrolidincarbonsäure zu bilden.

Die Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die bei der Spaltung der Säureamide mit OH-Gruppen (Kapitel BI5) gewonnen wurden, läßt darauf schließen, daß die Einwirkung der Metallionen über einen ähnlichen Reaktionsmechanismus verläuft, wie im Falle der Substrate mit Hydroxylgruppen:

Die Glutaminsäure kann mit den Metallionen einen stabilen 5er-Ring und vielleicht auch einen weniger stabilen 7er-Ring ausbilden.



Die Koordination des Metallions mit der Aminogruppe ist notwendigerweise mit dem Entzug von negativer Ladung am Donator verbunden. Der dadurch bedingte positivere Charakter des Stickstoffatoms, der die Ablösung eines Protons von der Aminogruppe erleichtert, dürfte mitverantwortlich sein für die katalytische Wirkung der Metallionen beim Ringschluß. Außerdem kann durch Chelatbildung die Elektronendichte am Carbonylkohlenstoff verringert werden. (Es resultiert eine positive Partialladung.) Weitere Untersuchungen sollen uns tiefere Einblicke in den Mechanismus dieser Reaktion gewähren.

Die im Falle der Glutaminsäure beobachtete ringschlußbeschleunigende Wirkung von Metallionen läßt bei ähnlichen Reaktionen ebenfalls eine aktivierende Wirkung durch die Metallionen erwarten.

In den Kreis der untersuchten Substrate wurde auch die Folsäure (Pteroylglutaminsäure) mit einbezogen. Während bei einer Reaktionstemperatur von 37° eine metallionenkatalytische Zerlegung des Substrats nicht vor sich geht, tritt eine solche bei 70° (in Anwesenheit von Cer(III)- und Cer(IV)-Ionen) deutlich in Erscheinung. Die Identifizierung des Umwandlungsprodukts war bisher noch nicht möglich. (0,01 molare Lösung an Substrat, pH 8,6, $t=37^{\circ}$ bzw. 70°).

Tabelle XII

Spaltung des Succinimids und Tetrahydrophthalimids durch die Ionen des Lanthans, des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Zirkoniums und Thoriums

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7), $t=37^{\circ}$.) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Succinamidsäure bzw. Tetrahydrophthalamidsäure an ²⁾.

Reakt.- Dauer in Stdn.	Succinimid					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
0	-	-	-	-	-	-
3	-	++	+	+++	+++	+++
6	(+)	+++	++	+++	+++	+++
24	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Tetrahydrophthalimid						
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
0	-	-	-	-	-	-
4	-	(+)	(+)	+++	+++	+++
6	(+)	(+)	(+)	+++	+++	+++

Tabelle XIII

Lactamisierung der Glutaminsäure bei Gegenwart der Ionen des Lanthans, des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Zirkoniums und Thoriums

(Der Versuchsansatz von 10 ml enth. 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6, Zugabefolge B (7), $t=70^{\circ}$.) Die Zeichen geben vergleichsweise die im Chromatogramm beobachtete Pyrrolidoncarbonsäure an ²⁾.

Reakt.- Dauer in Stdn.	Katalysator					
	LV	La ³⁺	Ce ³⁺	Ce ⁴⁺	Zr ⁴⁺	Th ⁴⁺
4	-	-	-	-	-	-
10	-	(+)	(+)	+	(+)	(+)
24	-	+	+++	+++	+++	++
48	-	+	+++	+++	+++	+++

C. Theoretischer Teil

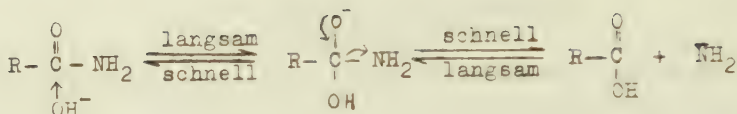
Die geringe Basizität der Aminogruppe der Säureamide ist durch Mesomerie bedingt:



Das freie Elektronenpaar des Amidstickstoffs kann nicht für eine koordinative Kovalenz zur Verfügung stehen, da eine solche Bindung mit einem Verlust an Mesomerieenergie erkaufte werden müßte (54). Nach R.Huisgen und H.Brade erfolgt die Protonenaddition am Sauerstoff der Carbonylgruppe (24,25). Die geringere Basizität der Sauerstoffverbindungen, bedingt durch die stärkere Elektronegativität des Sauerstoffs gegenüber entsprechenden Stickstoffverbindungen, wird kompensiert durch eine Erhöhung der Elektronendichte in der Nähe des Sauerstoffs infolge Beteiligung der zwitterionigen Struktur b. Außerdem wird in dem dabei entstehenden Kation die Mesomerie nicht völlig aufgehoben (24,25, 37,54).

Die sauere Hydrolyse der Säureamide verläuft wahrscheinlich unter Herannahme eines Protons an den Carbonylsauerstoff (24,25), während bei der alkalischen Hydrolyse die Möglichkeit für einen nucleophilen Angriff von Hydroxylionen am Carbonylkohlenstoff gegeben ist (3).

M.L.Bender, R.D.Ginger und K.C.Kemp (4) haben beobachtet, daß bei der alkalischen Hydrolyse von O^{18} -markiertem Benzamid ein Sauerstoffaustausch stattfindet. Das bedeutet, daß der Carbonylsauerstoff in der Reaktionszwischenverbindung dem Sauerstoff des angreifenden Hydroxylions gleichwertig ist.



(Protonenübergang)

Mechanismus der alkalischen Hydrolyse von Säureamiden (3,4)

Aus unseren eigenen Untersuchungen ergibt sich nunmehr auch ein Einblick, unter welchen Gesetzmäßigkeiten die Reaktionsmechanismen der metallionenkatalytischen Spaltung dieser Substrate stehen.

Wir können zeigen, daß die Bindung in Säureamiden ohne funktionelle Gruppen sich dem Einfluß der Metallionen gegenüber recht beständig erweist. Die Einführung elektrophiler Gruppen in das Molekül hat in bestimmten Fällen (bei mehrfacher Substitution) eine deutliche Erhöhung des Umsatzes zur Folge.

Die Ursache dieser verstärkten Wirkung sehen wir bei den Chlorderivaten des Acetamids in der zunehmenden Polarisierung der Bindung zwischen dem Kohlenstoff und den stark elektrophilen Substituenten. Diese bedingt induktiv eine stärkere positive Partialladung am Carbonylkohlenstoff, wodurch der Angriff negativer OH-Ionen erleichtert wird. Die Wirkung der Metallionen erklären wir durch einen zusätzlich polarisierenden Effekt, der wahrscheinlich über den Carbonylsauerstoff - als dem Ort der stärkeren Basizität der Säureamidgruppe - geht (24,25).

In Substraten mit Halogensubstituenten können die Halogenatome nicht als Elektronendonatoren wirksam sein, und damit wohl nicht die Affinität des Substrats zum Metallion erhöhen (36). Anders liegen die Verhältnisse

bei Substraten mit Sauerstoff- oder Stickstoffgruppen. Neben der polarisierenden Wirkung des Substituenten müssen hier noch andere Faktoren für die Katalyse von maßgebender Bedeutung sein. Die unterschiedliche Stärke der durch die einzelnen Substituenten am Carbonylkohlenstoff polarisierten Partialladungen läßt sich in gewissen Grenzen vergleichsweise aus den Dissoziationskonstanten der entsprechenden Säuren (siehe Tab. XIV) entnehmen.

Tabelle XIV

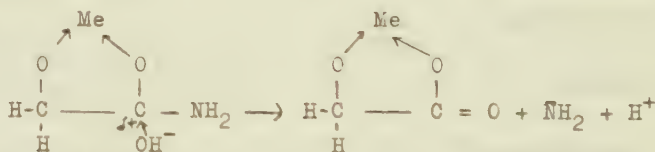
Metallionenkatalytische Spaltung verschiedener Säureamide und Dissoziationskonstanten der zugrundeliegenden Säuren

Substrat:	Diss.-Konst. der zugrundeliegenden Säure (47,53) :	Ausmaß der metallionenkatalytischen Desaminierung:
Benzamid	$6,2 \cdot 10^{-5}$	keine Spaltung bei 70°
Salicylamid	$101 \cdot 10^{-5}$	rascher Umsatz bei 70°
o-Cl-Benzamid	$114 \cdot 10^{-5}$	keine Spaltung bei 70°
p-Cl-Benzamid	$10,5 \cdot 10^{-5}$	äußerst schwache Spaltung bei 70°
Glykolamid	$15 \cdot 10^{-5}$	sehr schneller Umsatz bei 37°
d,l-Mandelsäureamid	$3,8 \cdot 10^{-5}$	mittelstarker Umsatz bei 37°
Chloracetamid	$155 \cdot 10^{-5}$	schwache Spaltung bei 37°
Dichloracetamid	$5140 \cdot 10^{-5}$	rascher Umsatz bei 37°

Die den angeführten Substraten mit OH-Substituenten zugrundeliegenden Säuren besitzen eine kleinere Dissoziationskonstante als jene der vergleichbaren Chlorverbindungen. Daraus schließen wir bei den OH-substituierten Amiden auf eine geringere positive Partialladung am Carbonylkohlenstoff. Der

Vergleich des Ausmaßes der Desaminierung der in Tabelle XIV aufgeführten Substrate läßt erkennen, daß die Amide mit Hydroxylgruppen bei Anwesenheit der Metallionen trotzdem einem rascheren Umsatz unterliegen als die Chlorverbindungen. Diese Tatsache läßt eine Beteiligung der OH-Gruppen bei der Bildung des Reaktionszwischenproduktes erkennen. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Chelatstrukturen. Die verhältnismaßig große Stabilität solcher Verbindungen, die eine Abspaltung der NH_2 -Gruppe begünstigt, ist bekannt (32). Obschon die Donatoreigenschaft der Säureamidgruppe infolge der geringen Basizität nicht sehr groß ist, wird die Chelatbildung hier durch die Entstehung stabiler 5er- und 6er-Ringe begünstigt (42).

Die von uns überprüften Substrate mit chelatbildenden Gruppen (Sauerstoff- und Stickstoffdonatoren) weisen eine Anordnung von Koordinationsstellen auf, welche die Bildung entsprechender Chelatstrukturen ermöglicht. Im Falle der Sauerstoffdonatoren wird der Wasserstoff durch die Metallionen verdrängt (37,55). Demgemäß wird die katalytische Wirkung der Metallionen über folgenden Reaktionsmechanismus ablaufen:



Die Chelatbildung eines Substrats mit einem Metallion erzeugt in jedem Fall an den Donatorstellen einen Verlust an negativer Ladung. Die resultierenden positiven Partialladungen werden auf den Carbonylkohlenstoff induziert, der dadurch in erhöhtem Maße für den Angriff nucleophiler Reagentien anfällig wird ⁶⁾.

6) P. Pfeiffer, W. Offermann und H. Werner (51) sowie A. E. Martell und M. Calvin (42) verweisen auf die Möglichkeit ähnlicher Reaktionsmechanismen bei der Reaktion von Donatorgruppen mit Metallionen in verwandten Verbindungen.

Im Sinne dieser Anschauung—der unmittelbaren Beteiligung der Sauerstoffgruppen am Reaktionszwischenprodukt—läßt sich auch die unterschiedliche Spaltbarkeit der C-N-Bindung im Glykol- und Salicylamid bei Gegenwart von Metallionen deuten: Auch im Falle dieser Substrate bedingt die OH-Gruppe, die eine stärkere positive Partialladung am Carbonylkohlenstoff erwarten läßt (beim Salicylamid), einen geringeren Umsatz, Vergleichsweise hierzu wird beim Glykolamid, wo nach der Dissoziationskonstante der zugrundeliegenden Säure ein geringerer Einfluß auf die Ladung am Carbonylkohlenstoff angenommen werden darf, eine raschere Zerlegung der C-N-Bindung bei Anwesenheit der Metallionen festgestellt. Daraus folgt, daß die Donatoreigenschaft der alkoholischen Hydroxylgruppe ausgeprägter sein muß.

Bei den Substraten, die keine Chelatbildung erwarten lassen, beobachten wir im allgemeinen eine stärkere Wirkung von Cer(IV)-, Thorium- und Zirkonium-Ionen verglichen mit derjenigen der Cer(III)- und Lanthan-Ionen. Auffallend ist demgegenüber die sehr geringe Aktivität des 3-wertigen Lanthans im Vergleich zu einer sehr starken des 3-wertigen Cers bei der Spaltung der Substrate mit Hydroxylgruppen. Vermutlich steht diese stärkere Wirkung des Cers im Falle der OH-substituierten Säureamide in Zusammenhang mit einem Wertigkeitswechsel. Nach A.E.Martell und M.Calvin (34) wird das Oxydationspotential von Metallionen durch Chelatbildung beeinflusst. Lanthan-Ionen scheinen nicht sehr bereit zu sein, mit Sauerstoffgruppen ein geeignetes Reaktionszwischenprodukt auszubilden. In diese Überlegung fügt sich ohne Widerspruch die Beobachtung ein, daß eine Lactamisierung der Glutaminsäure durch Lanthan-Ionen in geringem Maße katalysiert wird, während Cer(III)- und Cer(IV)-Ionen eine starke Aktivität aufweisen. Diese Selektivität bestimmter Metallionen gegenüber verschiedenen Donatorgruppen steht in Analogie zur spezifischen Wirkung einer Reihe organischer Reagentien, deren Tendenz

zur Chelatbildung erwiesen ist (39). Diese und andere Beobachtungen stützen unsere Anschauungen über die Beteiligung von Chelatstrukturen an Reaktionszwischenprodukt. Solche Chelatbildner verhindern die Fällungen einiger Metallsalze bei bestimmten wasserstoffionenkonzentrationen, die einen Niederschlag erwarten lassen (z.B. bei Verwendung des Substrats Citramid). Diese Tatsache ist in der Literatur als Charakteristikum für solche Strukturen beschrieben (33,49,50). Ebenso deutet das Auftreten eines sehr ausgeprägten Spaltungsmaximums im starker alkalischen Bereich bei der metallionenkatalytischen Hydrolyse des Salicylamids auf eine unmittelbare Beteiligung der phenolischen Hydroxylgruppe an der Bildung der Reaktionszwischenverbindung hin.

Zur Deutung der Reaktionsmechanismen der metallionen-katalytischen Saureamidspaltung trägt auch die Klärung der Katalysatorspezifität, die hier ausgeprägt in Erscheinung tritt, bei.

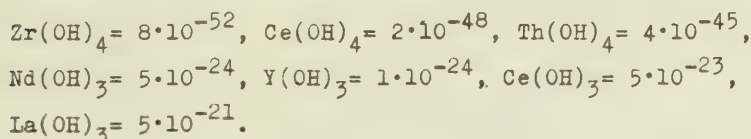
Im Falle der Zerlegung der C-N-Bindung des Salicylamids weisen die Ionen der Elemente der 4. Nebengruppe die größte Wirksamkeit auf. Bei den untersuchten Ionen der Elemente benachbarter Ordnungszahlen wird ein sehr starker Rückgang der Aktivität beobachtet:
 $Zr^{4+} > Y^{3+}$ bzw. $Ti^{4+} > V^{4+}$.

Neben dieser Abhängigkeit der katalytischen Wirkung der Metallionen von ihrer Zugehörigkeit zu einer bestimmten Gruppe des Periodensystems können wir bei den Lanthaniden, von denen einige neben den Elementen der 4. Nebengruppe deutliche katalytische Aktivität zeigen, eine Abhängigkeit auch innerhalb der Periode nachweisen.

Diese Befunde stehen in Einklang mit Erkenntnissen, die beim Studium von Chelatverbindungen gewonnen wurden. Danach zeigen Metallionen mit einem gegebenen Chelatbildner im allgemeinen ähnliche Reaktionen, wenn sie der gleichen Gruppe angehören. Nur bei den Lanthaniden läßt sich eine enge Verwandtschaft innerhalb der Periode erkennen (38).

So erweisen sich die einzelnen Ionen der ersten und der mittleren Elemente der Lanthaniden als recht wenig aktiv (ausgenommen das 3- und 4-wertige Cer). Erst mit den höheren Ordnungszahlen, die zum Hafnium überleiten, können wir beim Er^{3+} eine mäßige und beim Yb^{3+} eine recht gute Steigerung der katalytischen Aktivität feststellen. Diese Tatsache hängt voraussichtlich mit der abnehmenden Basizität der Metallionen zusammen, bedingt durch ein Anwachsen des Wertes e^2/r . Abnahme der Basizität der Metallionen läßt Zunahme der Stabilität der Chelate erwarten.

Bei den von uns verwendeten Metallionen stellen wir im Falle stärkerer katalytischer Wirksamkeit das Vorliegen höherer Wertigkeitsstufen, insbesondere der 4-Wertigkeit fest. Bei den schwächer aktiven Ionen finden wir die 3-Wertigkeit vorherrschend. Nach unserer Auffassung ist für die katalytische Wirksamkeit der Metallionen ihre jeweilige Acidität mitbestimmend. Diese ist aus den von J.M.Korenmann (29) ermittelten Löslichkeitsprodukten zu ersehen:



Die Werte für die stark wirksamen Metallionen liegen etwa in der gleichen Größenordnung (Zirkonium, Thorium und Cer(IV)). Demgegenüber zeigen die weniger aktiven Ionen eine viel schwächere Acidität; diese dürfte die Ausbildung einer entsprechenden Reaktionszwischenverbindung erschweren. Solche weniger stark elektrophilen Ionen üben also einen geringeren Einfluß auf die negative Ladung der Donatorstellen aus.

Die starke katalytische Aktivität einiger Metallionen steht wahrscheinlich außerdem mit dem Vermögen zur Ausbildung größerer Koordinationszahlen in ihren Chelatverbindungen in Zusammenhang. Bei der Mehrzahl aller Metall-

chelate beobachtet man die Koordinationszahl 6. Kleinere Ionen und einige Übergangsmetalle besitzen die Koordinationszahl 4. Nur bei wenigen größeren Ionen findet man die Zahl 8 (40). In der Literatur sind einige solcher Chelate beschrieben (41). Unter den wenigen dort angeführten Ionen befinden sich die des Zirkoniums, Thoriums, Hafniums und die des Cer(IV), also diejenigen, bei denen wir starke katalytische Wirkungen nachweisen können.

Die am Beispiel des Salicylamids und anderer Amide ermittelten Ergebnisse lassen sich in mancher Weise vergleichen mit den Beobachtungen, die E. Bamann und Mitarbeiter bei der katalytischen Spaltung der Dipeptide und mit gewissen Einschränkungen auch bei der Hydrolyse von Phosphorsäureestern gemacht haben (9, 20a). Auch im Falle dieser Substrate erweisen sich die Ionen der 4. Nebengruppe und die der Lanthaniden im allgemeinen am stärksten wirksam.

D. Zur Methodik

I. Metallsalze

1) $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	p.a. E.Merck(List.Nr.5326),
2) $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	E.Merck(List.Nr.2271),
3) $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	p.a. E.Merck(List.Nr.2274),
4) Nd_2O_3 99,9%	K.Rasmus und Co., Hamburg Liste III,
5) Eu_2O_3 99,9%	K.Rasmus und Co., Hamburg Liste III,
6) Tb_2O_3 99,9%	K.Rasmus und Co., Hamburg Liste III,
7) Dy_2O_3 99,9%	K.Rasmus und Co., Hamburg Liste III,
8) Ho_2O_3 99,9%	K.Rasmus und Co., Hamburg Liste III,
9) Er_2O_3 99,9%	K.Rasmus und Co., Hamburg Liste III,
10) Yb_2O_3 99,9%	K.Rasmus und Co., Hamburg Liste III,
11) HfO_2 99,9%	Fluka(List.Nr.3769e),
12) $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	p.a. Riedel-de Haen(List.Nr.31670),
13) $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Riedel-de Haen(List.Nr.14783),
14) $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	E.Merck(List.Nr.2554),
15) $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	p.a. E.Merck(List.Nr.8883),
16) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	p.a. E.Merck(List.Nr.2790),
17) $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	p.a. E.Merck(List.Nr.5886),
18) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	p.a. E.Merck(List.Nr.3943),
19) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	E.Merck(List.Nr.1860),
20) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	p.a. E.Merck(List.Nr.3965),
21) AgNO_3	p.a. E.Merck(List.Nr.1512),
22) $(\text{TiO})\text{SO}_4$	E.Merck(List.Nr.8305),
23) $\text{VO}(\text{SO}_4) \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	E.Merck(List.Nr.8503),
24) $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	E.Merck(List.Nr.8723),
25) $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	p.a. E.Merck(List.Nr.6673),
26) HgCl_2	p.a. E.Merck(List.Nr.4419),
27) $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{UO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	p.a. Riedel-de Haen(List.Nr.31636),
28) $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	p.a. Riedel-de Haen(List.Nr.31463),
29) $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	E.Merck(List.Nr.1084).

Die Oxyde der seltenen Erdmetalle wurden zu Nitraten aufgeschlossen. Der Aufschluß von HfO_2 erfolgte über das Sulfat.

II. Substrate

- | | |
|--|---|
| 1) Malonsäuremonamid $C_3H_5O_3N$
(103,0) | Farbenfabriken Bayer,
Werk Wuppertal-Elberfeld, |
| 2) Malonsäurediamid $C_3H_6O_2N_2$
(102,0) | Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München, |
| 3) Bernsteinsäuremonamid
$(C_4H_6O_3N)_2Ca$ (272,2) | dargestellt nach <u>N.Menschut-</u>
<u>kin</u> (45), |
| 4) Bernsteinsäurediamid
$C_4H_8O_2N_2$ (116,1) | dargestellt nach <u>H.Fehling</u>
(19), |
| 5) Phthalsäurediamid
$C_8H_8O_2N_2$ (164,1) | dargestellt nach <u>O.Aschan</u>
(2), |
| 6) o-Phthalsäure-bis-diäthylamid
$C_{16}H_{24}O_2N_2$ (276,3) | Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München, |
| 7) Fumarsäurediamid $C_4H_6O_2N_2$
(114,1) | dargestellt nach <u>R.Hagen</u>
(22), |
| 8) Benzoessäureamid C_7H_7ON
(121,1) | Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München, |
| 9) Benzoessäure-diäthylamid
$C_{11}H_{15}ON$ (177,2) | Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München, |
| 10) Nicotinsäureamid $C_6H_6ON_2$
(122,1) | Fa. E.Merck(List.Nr.500297), |
| 11) n-Valeriansäureamid $C_5H_{11}ON$
(101,1) | Fa. Arcochemie Berlin, |
| 12) p-Cl-Benzamid C_7H_6ONCl
(155,5) | Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München, |
| 13) o-Cl-Benzamid C_7H_6ONCl
(155,5) | dargestellt nach <u>A.Kekule'</u>
(28), |
| 14) l(-)-Asparagin $C_4H_8O_3N_2 \cdot H_2O$
(150,1) | Fa. E.Merck(List.Nr.1565), |
| 15) l(+)-Asparaginsäure $C_4H_7O_4N$
(133,1) | Fa. E.Merck(List.Nr.129), |
| 16) d,l-Glutamin $C_5H_{10}O_3N_2$ (146,1) | Fa. Dr.Theodor Schuchardt,
München(über 99,5%), |
| 17) l-Glutaminsäure, rein
$C_5H_9O_4N$ (147,1) | Fa. E.Merck(List.Nr.290), |

- 18) Monochloressigsäureamid
 C_2H_4ONCl (93,5)
dargestellt nach R.Scholl (52),
- 19) Dichloressigsäureamid
 $C_2H_3ONCl_2$ (127,9)
dargestellt analog Monochlor-
essigsäureamid,
- 20) Trichloracetamid $C_2H_2ONCl_3$
(162,4)
Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München,
- 21) Glykolamid $C_2H_5O_2N$ (75,0)
dargestellt nach W.Heintz (23),
- 22) d,l-Mandelsäureamid $C_8H_9O_2N$
(151,1)
dargestellt nach A.Einhorn
und R.Feibelmann (18),
- 23) Salicylamid $C_7H_7O_2N$
(137,1)
Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München,
- 24) Citramid $C_6H_{11}O_4N_3$ (189,1)
Fa. Arcochemie Berlin,
- 25) 3,5-Dibromsalicylamid
 $C_7H_5O_2NBr_2$ (294,9)
Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München,
- 26) N-Methylsalicylamid $C_8H_9O_2N$
(151,1)
Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München,
- 27) N,N-Dimethylsalicylamid
 $C_9H_{11}O_2N$ (165,1)
Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München,
- 28) Succinimid cryst. $C_4H_5O_2N$
(99,0)
Fa. E.Merck(List.Nr.7971),
- 29) Phthalimid, rein $C_8H_5O_2N$
(147,1)
Fa. E.Merck(List.Nr.7303),
- 30) Δ 4-Tetrahydrophthalimid
 $C_8H_9O_2N$ (151,1)
Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München,
- 31) Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-
(2) $C_5H_7O_3N$ (129,1)
dargestellt nach E.Abderhalden
und K.Kautsch (1),
- 32) Adipinsäurediamid, rein
 $C_6H_{12}O_2N_2$ (144,1)
Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München,
- 33) Propionamid C_3H_7ON (73,0)
Fa. Dr.Theodor Schuchardt
München,
- 34) Folsäure (Pteroylglutamin-
säure), rein $C_{19}H_{19}O_6N_7$
(441,4)
Fa. E.Merck(List.Nr.500010).

III. Angaben zu den Versuchsansätzen

Der Versuchsansatz von 10 ml enthielt, soweit nicht im Text anders vermerkt, 0,0002 Mol Substrat, 0,0002 Mol Metallsalz, 4 ml 2,5 n-Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer pH 8,6; die Reaktionspartner wurden nach Zugabefolge B (7) zusammengegeben. Die Versuchstemperatur betrug 37° bzw. 70°. Die genaue Einstellung des pH-Wertes erfolgte durch Zugabe weniger (2-3) Tropfen 15%igen Ammoniaks bzw. durch Zugabe von n-HCl. Das pH des Versuchsmilieus unterlag ständiger Kontrolle.

Die Reaktionsansätze wurden entweder im Schüttelthermostaten bei 37° oder im Ruhethermostaten bei 70° unter gelegentlichem Umschütteln aufbewahrt.

IV. Chromatographische Methoden für die qualitativen Untersuchungen

1) Allgemeines

Die den Reaktionsansätzen entnommenen Proben von 0,02, 0,03 bzw. 0,04 ml wurden an der Startlinie über eine Strecke von 1-1,5 cm aufgetragen. Die Trennung erfolgte nach dem aufsteigenden Verfahren. Die Papiersorte 2043 b Mgl der Fa. Schleicher und Schüll fand hierbei Verwendung.

Zur Auftrennung von Asparagin und Asparaginsäure war es notwendig, die Chromatogramme über eine längere Zeit zu entwickeln (ca. 36 Stunden).

Vor dem Besprühen wurden die Chromatogramme längere Zeit in neutraler und trockener Atmosphäre belassen. Eine besonders sorgfältige Trocknung (über 12-24 Stunden) war im Falle der alkalischen Chromatographie bei Verwendung des Reagenz 3a) zur Erzielung deutlicher Flecken notwendig. Papiere, die einem sauren Entwickler ausgesetzt waren, wurden einige Tage bei 25-35° und trockener Atmosphäre aufbewahrt und anschließend einige Zeit einem warmen Luftstrom ausgesetzt, um die flüchtigen Säuren vollständig zu

vertreiben. Bei Verwendung von Laufmitteln mit Ameisensäure mußten sehr lange Trocknungszeiten eingehalten werden. Die Anwendung höherer Temperaturen hat sich nicht bewährt.

2) Die Entwickler

- a) Für Bernsteinsäure, Succinamidsäure, Adipinsäure, Phthalsäure, Phthalamidsäure, Tetrahydrophthalamidsäure, Glykolsäure, Mandelsäure, Nicotinsäure, Monochloressigsäure, Glutaminsäure sowie Glutamin, Pyrrolidoncarbonsäure und Glutarsäure (gelegentlich auch für Di- und Trichloressigsäure): das Gemisch (org. Phase) n-Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) (14).
- b) Für Fumarsäure und 3,5-Dibromsalicylsäure (gelegentlich auch für Salicylsäure): das Gemisch (org.Phase) n-Butanol-Propionsäure-Wasser (4:1:5).
- c) Für Zitronensäure und Asparaginsäure (gelegentlich auch für Glutaminsäure): n-Butanol-Ameisensäure-Wasser (4:1:5) (org.Phase).
- d) Für Malonsäure und Malonamidsäure (gelegentlich auch für Phthalsäure, Bernsteinsäure, Succinamidsäure, Nicotinsäure und Glykolsäure): Benzoesäuremethylester-n-Butanol-Ameisensäure (5:5:2).
- e) Glykolsäure wurde gelegentlich chromatographiert in dem System Benzoesäuremethylester-n-Butanol-Ameisensäure (1:1:1).
- f) Für Valeriansäure, Benzoesäure, p-Cl-Benzoesäure, o-Cl-Benzoesäure, Trichloressigsäure, Dichloressigsäure und Propionsäure (gelegentlich auch für 3,5-Dibromsalicylsäure): das Gemisch (org.Phase) n-Butanol-Ammoniak(konz.)-Wasser (7:2:1).
- g) Salicylsäure, Di- und Trichloressigsäure sowie Benzoesäure und o-Cl-Benzoesäure in dem System: n-Butanol-Ammoniak(konz.)-Wasser (70:3:27) (org.Phase).

3) Nachweis der chromatographierten Verbindungen

- a) Neutralisierte oder schwach alkalische Bromkresolgrünlösung (0,04% in 96%igem Alkohol) zum Nachweis der Säuren (16).
- b) Eisen(III)-chloridlösung (2%ig in Wasser oder 50%igem Alkohol) zum Nachweis der Phenole.
- c) UV-Lampe (Modell Uvanalys W. Bälz u. Sohn K.G., Heilbronn mit den Wellenlängen: 2537 und 3660 Å) für Phenole.
- d) Ninhydrinlösung (0,2%) in n-Butanol zum Nachweis der Aminosäuren (15).

4) Vergleichslösungen

Auf die Bestimmung der R_f-Werte wurde verzichtet. Die Identifizierung der Spaltungsprodukte erfolgte durch Vergleichslösungen der entsprechenden Säuren, die unter analogen Reaktionsbedingungen (bei gleichem pH, gleicher Temperatur, gleicher Konzentration und Katalysatorzusatz auf demselben Papier) mitliefen.

5) Der Leerversuch

Bei allen Substraten wurde am gleichen Papier ein Leerversuch (Substrat unter Reaktionsbedingungen ohne Katalysatorzusatz) mitchromatographiert.

6) Reagentien

n-Butanol für Chromatographie E.Merck (List.Nr.9628), Ameisensäure p.a. Riedel-de Haen (List.Nr. 33015), Propionsäure E.Merck (List.Nr. 605), Essigsäure p.a. (99-100%) Riedel-de Haen (List. Nr. 33240),

Ammoniaklösung (konz.) p.a. E.Merck (List.Nr. 5432),
Benzoessäuremethylester für Mikroskopie und Bakterio-
logie E.Merck (List. Nr. 6065),
Bromkresolgrün E.Merck (List. Nr. 8121).

V. Die papierchromatographische Trennung der Salicylsäure von Salicylamiden und quantitative Bestimmung

1) Die Chromatographie

Die entnommenen Proben von 0,03 bzw. 0,04 ml wurden über eine Strecke von 1,5 - 2 cm in Abständen von 2 - 3 cm an der Startlinie aufgetragen. Diese wurde 8 cm vom Papier-
rand angelegt. Die Trennung der Salicylsäure von Salicyl-
amid sowie von N-Methyl- und N,N-Dimethylsalicylamid ge-
lingt sehr gut bei Verwendung eines schwach ammoniaka-
lischen Lösungsmittelsystems (Entwickler² g), in dem durch
Salzbildung der hydrophile Charakter der Salicylsäure ver-
stärkt wird. Demgemäß zeigen die Substratflecken der Sa-
licylamide, deren phenolische Gruppen nicht in entsprechen-
dem Maße beeinflusst werden und die deshalb bevorzugt in
die mobile Phase des Systems — den Alkohol — übergehen,
die größeren Rf-Werte. Auf die Verwendung gepufferter Pa-
piere wurde zur Vereinfachung der Methode und um Störungen
bei der quantitativen Bestimmung auszuschließen verzich-
tet. Die Papiere haben wir in schmalen Glaströgen nach dem
aufsteigenden Verfahren chromatographiert. Die einzelnen
Flecken sind unter der UV-Lampe (vergl. D IV 3c) markiert,
ausgeschnitten und in Reagenzgläsern mit 10 ml Wasser
10 Minuten im siedenden Wasserbad eluiert worden.

2) Die Messung

Nach Abkühlung der Lösungen mit Wasser auf Zimmer-
temperatur (20°, 10 Minuten) erfolgte Zusatz einer frisch
bereiteten 2%igen Eisen(III)-chloridlösung (2 Tropfen zur
Bestimmung der Salicylsäure, 4 Tropfen zur Bestimmung des
Salicylamids). Die Ausmessung der Absorption geschah in
einem lichtelektrischen Kolorimeter (Modell J nach B.Lange).

3) Der Eichansatz

Auf allen Papieren wurde ein Eichansatz mitchromatographiert. Dieser enthielt entsprechende Vergleichssubstanzen bekannter Konzentration und Metallsalz bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen. Diese Eichansätze ermöglichten für jede Versuchsreihe am gleichen Papier die Kontrolle der jeweiligen Eichkurven.

E. Zusammenfassung

I. Die Desaminierung von Säureamiden kann durch Metallionen beschleunigt werden. Das Optimum der Katalyse liegt im schwach alkalischen pH-Bereich.

II. 1) Leicht gelöst wird die C-N-Bindung:

- a) bei den Amiden zweibasischer Säuren, vornehmlich bei denen der Malon- und Bernsteinsäure,
- b) beim Asparagin (geringfügiger beim Glutamin),
- c) bei Amiden mit Hydroxygruppen,
- d) bei dem zwei- und dreifach chloresubstituierten Acetamid (nicht beim Monochloracetamid);

2) Langsam verläuft die Desaminierung bei den Amiden einbasischer Säuren ohne weitere funktionelle Gruppen sowie bei einigen einfach halogensubstituierten Verbindungen.

III. Der Vergleich einer großen Reihe von Metallionen hinsichtlich ihrer katalytischen Wirkung auf das Substrat Salicylsäureamid läßt stärkere Aktivität erkennen:

- 1) bei den Ionen der 4. Nebengruppe des Periodensystems,
- 2) bei einigen Ionen der Lanthaniden, vorwiegend beim 3- und 4-wertigen Cer.

Mit abnehmender Basizität der Metallionen (d.h. mit zunehmendem elektrophilen Charakter) wird im allgemeinen eine Zunahme der katalytischen Aktivität beobachtet.

Bemerkenswert ist der Wirksamkeitsunterschied von Lanthan-Ionen gegenüber Substraten bestimmter chemischer Konstitution: Während Asparagin, die Amide zweibasischer Säuren und Chloracetamide gut katalytisch gespalten werden, ist bei Substraten mit Hydroxygruppen bei Gegenwart von Lanthan-Ionen kaum ein Umsatz zu be-

obachten. Cer(III)-Ionen, deren Aktivität im allgemeinen in der gleichen Größenordnung liegt wie die des Lanthans, spalten andererseits diese Substrate sehr gut.

Diese Beobachtungen deuten auf einen spezifischen Einfluß der OH-Gruppen im Reaktionszwischenprodukt hin.

IV. Die ganz verschiedene Auswirkung von Substituenten in Säureamiden bei deren metallionenkatalytischer Spaltung führt zu einer Diskussion über die der Metallionenkatalyse zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen.

- 1) Besonders leicht erliegen Substrate mit Hydroxygruppen, in denen die Koordinationsstellen in 1,2- oder 1,3-Stellung angeordnet sind, der metallionenkatalytischen Desaminierung. Natur und Stellung des OH-Substituenten lassen den Schluß zu, daß er in zweifacher Weise an der katalysierten Reaktion beteiligt ist; einmal vermag er auf Grund eines induktiven Effektes eine positive Partialladung am Carbonylkohlenstoff zu verstärken, zum anderen dürfte er aber auch - wie sich aus unseren Ergebnissen herleiten läßt - die Affinität des Substrats zu den Metallionen erhöhen. Wir nehmen an, daß die Hydroxygruppe eine Vergrößerung der Konzentration an Reaktionszwischenprodukt in der Weise begünstigt, daß sie an dessen Ausbildung unmittelbar, d.h. über eine direkte Bindung an das Metallion, beteiligt ist. Im Falle dieser Substrate vertreten wir die Ansicht, daß im Reaktionszwischenprodukt Chelatstrukturen von maßgebender Bedeutung sind. Die Möglichkeit der Entstehung stabilerer 5- oder 6-gliedriger Ringe dürfte die von Natur aus nicht sehr große Donatorkraft der Säureamidgruppe kompensieren. Solche chelatbildenden Gruppen sind an der katalytischen Spaltung der Substrate in zweifacher Weise beteiligt: erstens bewirken sie die Ausbildung von mehr Reaktionszwischenprodukt über Chelatstrukturen und zweitens wird in dieser Zwischenverbindung - bedingt durch ihre verhältnismäßig gute Stabilität - der Einfluß dieser chelatbildenden Gruppen auf die Labilisierung der C-N-Bindung sich in erhöhtem Maße auswirken, da wir im Falle dieser stabileren Strukturen mit einer bevorzugten Elektro-

nenverschiebung in Richtung auf das Metallion zu rechnen haben. (Es resultiert eine stärkere positive Partialladung am Carbonylkohlenstoff.)

- 2) In gleicher Weise lassen die Stellung der primären Aminogruppe und der Charakter ihres Stickstoffatoms im Asparagin den Schluß zu, daß die Beschleunigung der Hydrolyse der Säureamidbindung durch die Metallionen auf die Ausbildung von Chelatstrukturen zurückgeführt werden kann.
- 3) Chelate können über Halogenatome nicht gebildet werden. Einfache Chlorsubstitution bei den Amiden der Benzoesäure und Essigsäure führt zu keiner wesentlichen Beschleunigung der Desaminierung bei Gegenwart der Metallionen. Bei einer größeren Zahl dieser acidifizierenden Substituenten in der Acetamidmolekel - im Di- und Trichloracetamid - ist die C-N-Bindung dieser Substrate genügend labilisiert, so daß die Metallionen die Zerlegung der C-N-Bindung gut zu beschleunigen vermögen. Die Wirkung der Substituenten besteht im Falle dieser Substrate nicht in einer Erhöhung der Affinität des Substrats zu den Metallionen. Der katalytischen Desaminierung dieser Cl-substituierten Verbindungen muß ein anderer Reaktionsmechanismus zugrunde liegen. Voraussichtlich üben die Metallionen einen zusätzlichen polarisierenden Effekt - neben dem der Chloratome - aus, der vermutlich über den Carbonylsauerstoff, als dem Ort der stärksten Basizität der Säureamidgruppe, geht.

V. Auch die Säureimidbindung im Succinimid und Tetrahydrophthalimid kann metallionenkatalytisch zerlegt werden (Ringöffnung).

VI. Die katalytische Beschleunigung einer Ringschlußreaktion - der Lactamisierung der Glutaminsäure - durch die Ionen des 3- und 4-wertigen Cers sowie des Zirkoniums und des Thoriums eröffnet Ausblicke auf einen neuen Wirkungsbereich dieser Ionen. Die durch Chelatbildung bedingten Ladungsverschiebungen dürfen auch bei dieser Reaktion als Ursache der katalytischen Wirkung der Metallionen angesehen werden.

F. Literaturverzeichnis

- 1) Abderhalden, E. und K. Kautsch: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 68 , 487 (1910);
- 2) Aschan, O.: Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 1398 (1886);
- 3) Baker, J.W.: Elektronentheorie der organischen Chemie, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1958, Seite 147;
- 4) Bender, M.L., R.D. Ginger und K.C. Kemp: J. Amer. chem. Soc. 76, 3350 (1954);
- 5) Bamann, E., J.G. Haas und H. Trapmann: Naturwissenschaften 46, 73 (1959);
- 5a) Bamann, E. und W.-D. Mütterlein: Chem. Ber. 91, 471 (1958);
- 6) Bamann, E. und W.-D. Mütterlein: Chem. Ber. 91, 1322 (1958);
- 7) Bamann, E. und E. Nowotny: Chem. Ber. 81, 442 (1948);
- 8) Bamann, E., J. Riehl und R. Nicolai: Biochem. Z. 328, 12 (1956);
- 9) Bamann, E., A. Rother und H. Trapmann: Naturwissenschaften 43, 326 (1956);
- 10) Bamann, E. und H. Trapmann: Advances in Enzymol. 21, 169 (1959);
- 11) Bamann, E., H. Trapmann und A. Rother: Naturwissenschaften 44, 232 (1957);
- 12) Bamann, E., M. Winkler-Steber und H. Trapmann: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 293/65, 175 (1960);
- 13) Boeseken, J.: Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 2612 (1913);
- 14) Cramer, F.: Papierchromatographie, Verlag Chemie, Weinheim 1958, 4. Auflage, Seite 44;
- 15) Cramer, F.: Papierchromatographie, Verlag Chemie, Weinheim 1958, 4. Auflage, Seite 93;
- 16) Cramer, F.: Papierchromatographie, Verlag Chemie, Weinheim 1958, 4. Auflage, Seite 154;
- 17) Duke, F.R. und A.A. Forist: J. Amer. chem. Soc. 71, 2790 (1949);
- 18) Einhorn, A. und R. Feibelman: Liebigs Ann. Chem. 361, 140 (1908);

- 19) Fehling, H.: Liebigs Ann. Chem. 49, 154 (1844);
- 20) Freimuth, U. und R. Palitzsch: Die Nahrung 2, 26 (1958);
- 20a) Gerl, A.: Dissertation Universität München 1961;
- 21) Haas, J.G.: Dissertation Universität München 1960;
- 22) Hagen, R.: Liebigs Ann. Chem. 38, 255 (1841);
- 23) Heintz, W.: Jahresberichte über die Fortschritte der Chemie
446 (1861);
- 24) Huisgen, R. und H. Brade: Chem. Ber. 90, 1432 (1957);
- 25) Huisgen, R., H. Brade, H. Walz und I. Glogger: Chem. Ber.
90, 1437 (1957);
- 26) Jewstignejew, S.G. und W.L. Kretowitsch: Ber. Akad. Wiss.
UDSSR 93, 1069 (1953) nach: Chem.
Zbl. 127, 6336 (1956);
- 27) Karrer, P.: Lehrbuch der organischen Chemie, Verlag Georg
Thieme, Stuttgart 1959, 13. Auflage,
Seite 839;
- 28) Kekulé, A.: Liebigs Ann. Chem. 117, 145 (1861);
- 29) Korenmann, I.M.: J. allg. Chem. 25 (87), 1859 (1955),
Moskau-Leningrad, nach: Chem. Zbl.
127, 10402 (1956);
- 30) Krauss, H.J.: Dissertation Universität München 1960;
- 31) Ley, H.: Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. 10, 954
(1904);
- 32) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelate-
verbindungen, Verlag Chemie, Wein-
heim 1958, Seite 9 u. 24;
- 33) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelate-
verbindungen, Verlag Chemie, Wein-
heim 1958, Seite 23;
- 34) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelate-
verbindungen, Verlag Chemie, Wein-
heim 1958, Seite 51, 159 u. 315;
- 35) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelate-
verbindungen, Verlag Chemie, Wein-
heim 1958, Seite 64;

- 36) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelatverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1958, Seite 153;
- 37) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelatverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1958, Seite 155;
- 38) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelatverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1958, Seite 166;
- 39) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelatverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1958, Seite 182;
- 40) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelatverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1958, Seite 222;
- 41) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelatverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1958, Seite 293;
- 42) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelatverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1958, Seite 361 u. 368;
- 43) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelatverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1958, Seite 400 und 462;
- 44) Martell, A.E. und M. Calvin: Die Chemie der Metallchelatverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1958, Seite 497;
- 45) Menschutkin, N.: Liebigs Ann. Chem. 162, 165 (1872);
- 46) Meriwether, L. und F.H. Westheimer: J. Amer. chem. Soc. 78, 5119 (1956);
- 47) Müller, E.: Neuere Anschauungen der organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957, 2. Auflage, Seite 102;
- 48) Oechsner, B.: Dissertation Universität München 1960;
- 49) Pfeiffer, P.: Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 59 (1944);
- 50) Pfeiffer, P.: Angew. Chem. 53, 93 (1940);

- 51) Pfeiffer, P., W. Offermann und H. Werner: J. prakt. Chem. 159, 313 (1941);
- 52) Scholl, R.: Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2415 (1896);
- 53) Staab, H.A.: Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1959, Seite 606, 610 u. 623;
- 54) Staab, H.A.: Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1959, Seite 633;
- 55) Sidgwick, N.V.: J. chem. Soc. 433 (1941);
- 55a) Trapmann, H.: Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 9, 341-346, 403-410 (1959);
- 56) Traube, W. und F. Kuhbier: Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 187 (1932);
- 57) Traube, W., F. Kuhbier und H. Härtling: Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 1545 (1933);
- 58) Traube, W. und K.E. Stumpf: Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1394 (1935);
- 59) Weinland, R.F. und K. Binder: Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 977 (1914);
- 60) Wilson, H. und R.K. Cannan: J. biol. Chemistry 119, 309 (1937).

Lebenslauf

Am 12 Juni 1930 wurde ich als Sohn des Apothekers Alfred Münstermann und seiner Ehefrau Edith geb. Osthoff in Essen geboren. Dort besuchte ich die Volksschule. 1940 bestand ich die Aufnahmeprüfung an der Oberschule für Jungen in Essen-Borbeck. 1942-1944 Schulbesuch in Falkenstein im Vogtland, ab 1946 in Gladbeck, wo ich im Jahre 1951 die Reifeprüfung am Städtischen Neusprachlichen Gymnasium ablegte.

Von April 1951 bis April 1953 war ich als Praktikant in der Schwanen-Apotheke in Mülheim/Ruhr bei Herrn Apotheker J. Hofer tätig. Diese Zeit wurde beendet mit dem pharmazeutischen Vorexamen in Düsseldorf.

1953 Studium der Pharmazie an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Hier bestand ich die pharmazeutische Staatsprüfung im November 1957.

Seit Beginn des Jahres 1958 arbeitete ich an der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von Herrn Professor Dr. E. Bamann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität zu München. Im Januar 1959 wurde mir an diesem Institut die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle übertragen.

